STRUKTUR- UND KONFORMATIONSUNTERSUCHUNGEN AN CATECHOLAMINEN UND ANALOGEN VERBINDUNGEN DURCH ESR- UND ENDOR-SPEKTROSKOPIE

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

HOANG DAO-BA
aus Binh-Dinh, Vietnam

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0021

Struktur- und Konformationsuntersuchungen an Catecholaminen und analogen Verbindungen durch ESR- und ENDOR-Spektroskopie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

HOANG DAO-BA

aus Binh-Dinh, Vietnam

1987

Tag der mündlichen Prüfung :	8. April 1987
Dekan :	Prof. Dr. D. Mecke
1. Berichterstatter :	Prof. Dr. H.B. Stegmann
2. Berichterstatter :	Prof. Dr. G. Jung

Die vorliegende Arbeit
wurde am Institut für Organische Chemie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
unter Leitung von
Prof. Dr. H.B. Stegmann
durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H.B. Stegmann
danke ich aufrichtig
für die großzügige Förderung und sein stetes Interesse
an dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. K. Scheffler
danke ich für wertvolle Diskussionen
bei spektroskopischen Problemen.

Meinen Eltern

Häufig verwendete Abkürzungen:

C_6H_5	=	Phenyl
C_2H_5	=	Ethyl
Mes	=	Mesityl
p-Xylyl	=	2,5-Dimethylphenyl
Me	=	Methyl
LM	=	Lösungsmittel
Py	=	Pyridin
THF	=	Tetrahydrofuran
MTHF	=	2-Methyl-tetrahydrofuran
DMF	=	N,N-Dimethylformamid
HMPT	=	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Et_3N	=	Triethylamin
Tol	=	Toluol
EN	=	ENDOR (Electron Nuclear Double Resonance)
TG	=	TRIPLE general
S	=	Simulation
RT	=	Raumtemperatur
HFS	=	Hyperfeinstruktur
M	=	Mischspektrum
hf	=	high field
lf	=	low field
PF	=	Pumpfrequenz
MW	=	Mikrowelle
RF	=	Radio-Frequenz

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A. Theoretischer Teil

1.	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Vorbemerkungen	3
1.2.	o-Benzosemichinon-Diorganothallium(III)-Ionenpaare	3
1.3.	ESR- ENDOR-und TRIPLE-Resonanzspektroskopie	5
2.	ESR-Untersuchungen und Diskussion der 3,4-Dihydroxyphenyl-Derivate	10
2.1.	Derivate des 3,4-Dihydroxybenzyl-Systems	10
2.1.1.	ESR-Ergebnisse	11
2.1.2.	Diskussion der Konformationen	23
2.2.	1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-aminoäthanol ..... Derivate	30
2.2.1.	ESR-Ergebnisse	31
2.2.2.	Diskussion der Konformationen	36
2.3.	o-Semichinone mit konjugationsfähigen Substituenten	40
2.4.	Bestimmung der Vorzeichen in o-Benzosemichinon-Diorganothallium (III)-Komplexionenpaaren	49
2.5.	Diskussion der bisherigen Untersuchungen	51

3. ESR- und ENDOR-Untersuchungen von Amino-1,2-benzosemichinonen 55

3.1. Reaktion von Dialkylamin mit Brenzcatechinen 55

3.2. ESR- und ENDOR-Ergebnisse 57
3.2.1. Dimethylamino- und Diethylamino-o-benzosemichinone 61
3.2.2. Adrenochromsemichinon 67
3.2.3. 2-Dimethylamino-1,4-naphthosemichinon 70

3.3. Diskussion der bisherigen Untersuchungen ... 71

4. ESR-Untersuchungen der 9,10-Phenanthrensemichinone 74

4.1. ESR-Ergebnisse 74

4.2. ENDOR- und TRIPLE-Resonanzexperimente 80

4.3. Diskussion der Molekülkonformationen 83

4.4. 4,7-Phenanthrolin-5,6-semichinon 90

5. ESR-Untersuchungen der Sekundärradikale ... 92

5.1. S_N-Reaktion unter Erhaltung der Seitenkette 94
5.2. S_N-Reaktion unter Abspaltung der Seitenkette 99
5.3. Dimerisierung 101
5.4. Sekundärradikal aus 3,4-Dihydroxymandelsäure 102
5.5. Sekundärradikal aus 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon 103

6. ESR-Untersuchungen der Semitrione 106

7. Zusammenfassung 116

8. Ausblick 118

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1.	Allgemeines	120
1.1.	Verwendete Geräte	120
1.2.	Durchführung der ESR-Messungen	121
1.3.	Durchführung der ENDOR-Messungen	122
1.4.	ESR-Nachweis von Wirkstoffen, Nachweisgrenze	123
2.	Darstellung der Verbindungen	124
2.1.	Diphenylselenoxid	125
2.2.	Adrenochrom	125
2.3.	Diorganothalliumhydroxide	126
2.4.	Darstellung der Dimethylamino- und Diethylaminosemichinone	126

C. LITERATURVERZEICHNIS 127

Anhang : Formelsammlung

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Brenzcatechine mit ω - Aminoethyl-Substituenten (Catecholamine) spielen eine wesentliche Rolle als Neurotransmitter und als Pharmaka.
Während Semichinonradikale, die sich von Brenzcatechinen ableiten schon seit vielen Jahren mit Hilfe der ESR-Methode untersucht werden (1) hat die ESR-spektroskopische Charakterisierung der monovalenten Oxidationsprodukte der Catecholamine und ihrer Metaboliten erst in jüngster Zeit großes Interesse gefunden. SEALY untersuchte Catecholamine unter Anwendung der "Spinstabilisierungstechnik" (2) ; allerdings mußten die ESR-Untersuchungen in wäßriger Lösung unter Verwendung eines Durchflußsystems durchgeführt werden. Die gewünschten Radikale wurden durch Photolyse erzeugt (3-5) . Multiresonanzuntersuchungen sind unter diesen Bedingungen nicht möglich. STEGMANN et al. fanden, daß Triorganylzinnkationen (6) und vor allem Diorganothalliumkationen (7-9), die aus den entsprechenden Hydroxiden leicht zugänglich sind, sich vorzüglich zur Stabilisierung von o-Benzosemichinonen in nicht-wäßriger Lösung eignen und somit eine generelle Untersuchung dieser Verbindungsklasse auf einfache Weise ermöglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten eine Reihe biologisch wirksamer Verbindungen der Brenzcatechin-Klasse mittels ESR-Spektroskopie untersucht werden, wobei die Semichinonradikale durch Autoxidation mit Hilfe der von STEGMANN et al. entwickelten Spinstabilisierungsmethode dargestellt werden. Ziel der Untersuchungen ist, diese Radikale mittels ESR- und ENDOR-Spektroskopie nachzuweisen, die Ausgangsverbindungen zu charakterisieren, die Spindichte und gegebenenfalls die Konformationen der Radikale in der Lösung zu ermitteln. Durch TRIPLE-Resonanz-Experimente können die Vorzeichen der

Kopplungskonstanten bestimmt werden um eindeutige Zuordnungen der Kopplungsparameter zu ermöglichen.

Die Autoxidation führt über die Semichinone zu den entsprechenden Chinonen, aus denen dann die Metaboliten z.B. vom Typ der Aminochrome entstehen. Als Modell für diese Metabolisierung sollten aminosubstituierte o-Benzosemichinone dargestellt und ESR- und ENDOR spektroskopisch untersucht werden.

Andere Metabolisierungswege führen unter Erhaltung des Brenzcatechinsystems zum Abbau der Seitenkette. Daher war es von Interesse, die während der Autoxidation entstandenen Sekundärradikale mittels ESR-Spektroskopie zu charakterisieren.

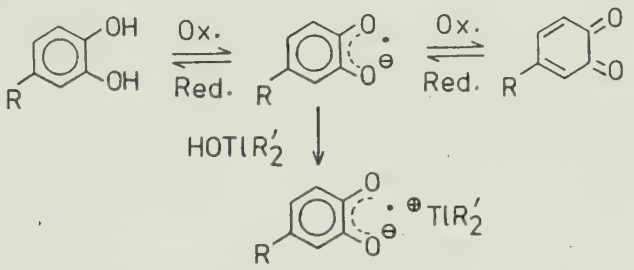
Im Zusammenhang mit den Struktur- und Konformationsuntersuchungen paramagnetischer Ionenpaare aus 9.10- Phenanthrensemichinonanionen und Diorganothalliumkationen werden die sterischen und elektronischen Einflüße der Methylsubstituenten auf die Spindichteverteilung untersucht. Es stellte sich die Frage nach einer möglichen Veränderung der Kopplungsparameter bzw. der Geometrie des Chelatkomplexes, wenn die Planarität des Phenanthrensemichinonsystems aufgehoben wird, sodaß Atropisomere entstehen.

Zahlreich Catecholamine haben ein Chiralitätszentrum in der Seitenkette, ihre biologische Wirksamkeit beruht auf der Stereoisomerie. Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Pharmaka haben schon immer großes Interesse gefunden, jedoch waren ESR-spektroskopische Nachweise der Enantiomeren bisher unbekannt. Es sollte daher versucht werden ob eine chirale Erkennung grundsätzlich unter Anwendung der ESR oder der Elektronen-Kern-Doppelresonanz zur Lösung derartiger analytischer Probleme möglich ist.

1.1 VORBEMERKUNGEN

1.2 o-BENZOSEMICHINON-DIORGANOTHALLIUM(III)-IONENPAARE

Catecholamine sind als Brenzcatechinsystem leicht oxidierbar; besonders in Gegenwart von Basen lassen sie sich in o-Benzosemichinone überführen. Andererseits lassen sich paramagnetische Spezies auch durch Reduktion der entsprechenden Chinone erzeugen.



Die wesentlichen Schwierigkeiten bei den ESR- spektroskopischen Untersuchungen waren durch die geringe Stabilität, d.h. eine kleine stationäre Radikalkonzentration und schlechte Auflösung bedingt. Außerdem erschwert das Auftreten von Sekundärradikalen die Interpretation. Diese Nachteile lassen sich vermeiden, wenn die Radikalerzeugung in Gegenwart von Metallionen durchgeführt wird.

EATON (2) hat stabile o-Semichinon-Schwermetallkomplexe in wäßriger Lösung mittels ESR-Spektroskopie nachgewiesen, wobei die beiden O-Atome bei der Chelierung mit dem Metallkation äquivalent sind. Die beobachtete zusätzliche Aufspaltung durch den Metallkern weist auf einen kovalenten Bindungsanteil zwischen Metall und Ligand hin.

Die Anwendung der "Spinstabilisierung" durch Komplexierung wurde von anderen Autoren auf viele andere Metallkationen ausgedehnt. Die Komplexierung mit Diorganothallium(III)-hydroxiden (7,10,11) erfolgt in organischer Lösung z.B. Pyridin und zeigt relativ große Linienbreite der ESR-Signale (ca.

200mG).Dagegen ermöglicht die Arbeit im nicht-wäßrigen Medium Multiresonanzuntersuchungen wie EN/TG. Entsprechend dem Kernmoment des Thalliums wurde eine große Doublettaufspaltung, die außerdem eine empfindliche Temperaturabhängigkeit zeigt, gefunden. Die Zuordnung zum Tl der ESR-Spektren wurde dadurch erleichtert. Das zu untersuchende System besteht letztendlich aus Radikalanion, Metallkation und Lösungsmittel. Die Thalliumaufspaltung läßt auf eine enge Assoziation des Radikalanions und des Metallkations mit einer gemeinsamen Solvatationshülle schließen. Die experimentellen ESR-Ergebnisse beweisen die Existenz von "Kontaktionenpaaren" (12,13).

Während die Änderung der Aufspaltung der magnetischen Kerne im Radikalanion durch die Komplexierung gering und schwer zu interpretieren ist, zeigt die Metallaufspaltung im allgemeinen eine deutliche Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit. Die Wechselwirkung des Semichinons mit Metallionen könnte zu einer Abnahme der Spindichte am Sauerstoff-Kontaktzentrum und somit zu einer Erniedrigung des g-Faktors des Ionenpaars gegenüber dem freien Radikalanion.

Die Thalliumaufspaltung ist ein Parameter für die Wechselwirkung zwischen den beiden Partnern des Ionenpaares. Im allgemeinen ist die Thalliumkopplung von den sterischen sowie von den elektronischen Effekten des Radikalanions und der Organylreste des Gegenkations (14) abhängig. Die verminderte Solvatation des Ionenpaares durch sterisch anspruchsvolle Substituenten in Nachbarstellung zu den Chelatzentren bewirkt eine verstärkte Anion-Kation-Wechselwirkung und damit eine vergrößerte Metallaufspaltung.

Die oft beobachtete Metallaufspaltung ist auf die isotrope Kopplung des Kerns ^{205}Tl und des ^{203}Tl zurückzuführen. Wegen des ähnlichen magnetischen Moments ist eine Aufspaltung durch das Isotop ^{203}Tl nur dann getrennt zu beobachten, wenn das Verhältnis von Aufspaltungsparameter zur Linienbreite des Radikals besonders günstig ist.

Die ESR-Spektren der o-Semichinon-Diorganothallium-Ionenpaare sind stark lösungsmittelabhängig bezüglich der Metallaufspal-

tung und des g-Faktors. In den Lösungsmitteln mit großer Donorstärke, d.h. mit einem starken Solvatationsvermögen, nimmt die Thalliumaufspaltung einen minimalen Wert an. Umgekehrt werden maximale Werte in schwach solvatisierenden Solventien erreicht, wobei die Abnahme des g-Faktors eine besonders enge Ionenpaarstruktur wahrscheinlich macht.
Bisher konnten die Lösungsmittelparameter wie Donor- und Acceptorzahlen, Dielektrizitätskonstanten mit den ESR-Parametern bei paramagnetischen Ionenpaaren nicht korreliert werden.Bei den symetrischen o-Semichinonen ist eine gleichartige Chelierung des Diorganothalliumkations bezüglich der Sauerstoff-Chelatzentren nachgewiesen,sodaß für diese eine Koordinationszahl von mindesten vier feststeht. Die Lösungsmittelmolekel können mit dem damit koordinativ nicht abgesättigten Metallatom über weitere Bindungen wie auch zum paramagnetischen Radikalanion über Wasserstoffbrückenbindungen in Wechselwirkung treten.

1.3 ESR-, ENDOR- UND TRIPLE-RESONANZSPEKTROSKOPIE

Die ESR-Spektroskopie ist die vielseitigste Methode zur Untersuchung paramagnetischer Moleküle, deren Anwendungsbereich sich über viele Gebiete der Chemie der "freien Radikale" erstreckt.Die physikalischen Grundlagen der ESR-Spektroskopie haben eine enge Verwandschaft mit denen der NMR-Spektroskopie. Ausführliche Darstellungen der Theorie der ESR-Spektroskopie sind in verschiedenen Monographien (19,20) zu finden.
Auf nähere Erläuterungen der Spektralenparameter der ESR-Experimente wie: g-Faktor, Linienform der Signale wird verzichtet; auf die Hyperfeinwechselwirkung soll hier kurz eingegangen werden :
Im o-Semichinon-Radikal ist das freie π -Elektron über alle sp^2-hybridisierten Kohlenstoffatome des Aromatensystems und die Sauerstoffatome verteilt. Die Kopplungskonstante eines α -Protons, das an ein aromatisches C-Atom gebunden ist, ist

direkt proportional der Spindichte dieses Kohlenstoffatoms. Zwischen der isotropen Proton-Kopplungskonstante (a_H) und der Spindichte am zugehörigen C-Atom (ρ) gilt die McCONNELL-Beziehung (15):

$$a_H = Q^H_{C-H} * \rho^{\pi}_{c} \qquad \text{(Gl.1)}$$

Der für das C-H-Fragment theoretisch ermittelte Proportionalitätskonstante Q_{C-H} hat ein negatives Vorzeichen, die experimentell gefundenen Werte liegen bei -23 G. Die Methylprotonen der alkylsubstituierten o-Benzosemichinon-Radikale koppeln über einem Hyperkonjugationsmechanismus. Für diese isotropen Kopplungskonstanten gilt in guter Näherung die Gleichung von HELLER und McCONNELL (16):

$$a_H = B^H_{CCH} \cdot \rho_C < \cos^2 \delta > \qquad \text{(Gl. 2)}$$
$$\text{(B = ca. +58 G)}$$

Der Hyperkonjugationswinkel δ stellt dabei den Diederwinkel zwischen Rotationsachse der π -Elektronen und der C-H-Bindungen dar.

Bedingt durch die neben der reinen π -Konjugation wirksamen verschiedenen Spindichte-Transfermechanismen (wie π - σ - Spinpolarisation oder Hyperkonjugation), können sowohl positive als auch negative Spindichten am Kernort auftreten und damit durch Hyperfeinwechselwirkung auch Kopplungskonstanten mit positivem bzw. negativem Vorzeichen. Es ist daher von größtem Interesse, neben den Beträgen auch die Vorzeichen von Kopplungskonstanten zu bestimmen.

Für die theoretische Interpretation der ESR-Parameter gibt es verschiedene quantenmechanische Näherungsansätze (17). Bei der Hückel'schen Molekülbahntheorie (HMO-Theorie) wird jede Wechselwirkung zwischen den Elektronen des π -Systems und des σ -Gerüstes vernachlässigt. Diese Theorie liefert allerdings nur positive Vorzeichen für die Spindichten (2). Schon aus diesem Grunde ist die Berechnung nach der McLACHLAN'schen Molekülbahntheorie geeigneter. Durch die Berücksichti-

gung unterschiedlicher MO's für α - und β -Elektronen konnten, ohne daß dadurch der Rahmen der HMO-Theorie verlassen wird, unterschiedliche Vorzeichen für die Spindichten bestimmt werden.

Wegen den manchmal widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich des Vorzeichens der Spindichte durch verschiedene theoretische Berechnungen sind experimentelle Bestimmungen von relativen Vorzeichen der Kopplungsparameter mittels ENDOR-TRIPLE-Resonanzuntersuchungen (18) wichtig, da dadurch die Zuordnung von koppelnden Kernen zu bestimmten Molekülpositionen ermöglicht wird.

Zur Ergänzung der ESR-Spektroskopie zeigen Elektronen-Kern-und Dreifachresonanzspektroskopien wesentliche Vorteile (21-23).Einer der Nachteile der ESR-Spektroskopie ist zweifellos die große Liniendichte. Insbesondere bei der Untersuchung größerer organischer Radikale wird die Interpretation der ESR-Spektren dadurch erschwert. Beim ESR-Experiment wächst die Linienzahl mit der Anzahl der nicht-äquivalenten Kerne multiplikativ, beim ENDOR-Experiment hingegen nur additiv. Jeder Satz äquivalenter magnetischer Kerne - unabhängig von der Anzahl der Kerne pro Satz - in einem Radikal ergibt nur ein ENDOR-Linienpaar. Die Hyperfeinkopplungskonstanten können problemlos und genau aus dem ENDOR-Spektrum entnommen werden, wenn die entsprechenden ENDOR-Linien aufgefunden werden ; das ist nicht immer der Fall so z.B. beim Stickstoffkern . In späteren Kapiteln werden Beispiele für die drastisch veringerte Liniendichte im ENDOR-Spektrum gegenüber dem des ESR-Spetrums gezeigt.

Die Anzahl der zu jedem Satz gehörenden äquivalenten Kerne, d.h. die Multiplizität,ergibt sich aus den relativen Intensitäten des ESR-Spektrums z.B. durch Simulation mit den aus dem ENDOR gewonnenen Hyperfeinkopplungskonstanten. Die ENDOR-Signalintensität wird wesentlich von den individuellen Relaxationseigenschaften der einzelnen Kerne an der jeweiligen Molekülposition bestimmt. Für jeden Satz äquivalenter Kerne treten zwei ENDOR-Signale auf, deren Frequenzlagen durch :

$\nu_{ENDOR} = \nu_N \pm a/2$ bestimmt sind.

Negative Frequenzen werden in den positiven Bereich "gespiegelt", wenn a/2 kleiner bzw. größer als ν_N ist, zentrieren sich die beiden ENDOR-Signale um ν_N bzw. a/2.
Die Analyse der ENDOR-Signallagen ermöglicht außerdem die Zuordnung der Kopplungskonstanten zu Kernen mit verschiedenen Ordnungszahlen,da die Kernlarmorfrequenz eingeht. Für den Gewinn an Auflösung, durch die drastische Reduzierung der Linienzahl, verliert die ENDOR-Spektroskopie mindestens einen Faktor 10 an Empfindlichkeit gegenüber der ESR-Spektroskopie. Wegen des Pumpens des Mikrowellen-Übergangs und der "Quantentransformation" von der NMR zur ESR ist ENDOR wesentlich empfindlicher als die NMR - und zwar um einen Faktor der Größenordnung 10^5. ENDOR ist im Prinzip eine Variante der NMR bei der das ungepaarte Elektron die Rolle des Detektors spielt.

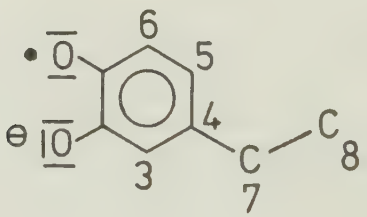
Zur praktischen Durchführung eines ENDOR-Experiment wird zunächst bei der Frequenz eines ESR-Übergangs ($\Delta m_s = \pm 1$ und $\Delta m_I = 0$) kontinuierlich mit hoher Intensität eingestrahlt. Es kommt zu einer Störung des thermischen Boltzmann-Gleichgewichts, der Übergang wird partiell gesättigt. Durch die gleichzeitige Einstrahlung bei der Frequenz eines NMR-Übergangs ($\Delta m_I = \pm 1$, $\Delta m_S = 0$) ebenfalls mit hoher Intensität werden neue Relaxationswege eröffnet. Die dadurch bedingte Entsättigung des ESR-Übergangs ruft einen Intensitätsanstieg des ESR-Signals hervor, der als ENDOR-Effekt registriert wird. Für die erfolgreiche Durchführung eines ENDOR-Experiments ist die Qualität der Probe, z.B. geeignete Konzentration, Ausschluß von Sauerstoff, von entscheidender Bedeutung.

Durch Variation der Temperatur und der Viskosität der Lösung kann eine Optiierung des Experiments erreicht werden.Die Erweiterung von ENDOR zur Elektronen-Kern-Kern-Dreifachresonanzspektroskopie "TRIPLE" ermöglicht einen einfachen Weg zur

eindeutigen Bestimmung der relativen Vorzeichen von Kopplungskonstanten.Beim GENERAL-TRIPLE-Resonanzexperiment wird zusätzlich zur Sättigung eines ESR-Übergangs mit der einen NMR-Frequenz ein NMR-Übergang "gepumpt", während eine zweite, zeitlich variierte NMR-Frequenz über den gesamten NMR-Resonanzbereich der Probe eingestrahlt wird. Aus den charakteristischen Änderungen der Signalintensitäten gegenüber dem ENDOR-Spektrum ergeben sich die relativen Vorzeichen der verschiedenen Kerne.

2. ESR-UNTERSUCHUNGEN UND DISKUSSION DER 3,4-DIHYDROXY-PHENYL-DERIVATE

Diese Substanzen wurden ESR-spektroskopisch untersucht. Zur möglichst genauen Ermittlung der Kopplungsparameter wurden die experimentell aufgenommenen ESR-Spektren mit den mittels Computer simulierten Spektren verglichen.
Gegebenenfalls wurden ENDOR- und TRIPLE-Resonanzuntersuchungen für die geeigneten Proben durchgeführt.
Zur Zuordnung der Kopplungsparameter von alkylsubstituierten-o-Benzosemichinonen in den folgenden Tabellen wird das angegebene Bezifferungsschema angewendet, auch wenn sich der Trivialname damit nicht in Übereinstimmung befindet.

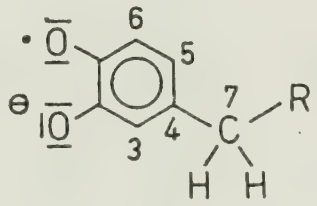


2.1 DERIVATE DES 3,4-DIHYDROXYBENZYL-SYSTEMS

Den Verbindungen 1-8 ist gemeinsam, daß das Brenzcatechinsystem in 4-Stellung mit einer CH_2-Gruppe substituiert ist. Die ESR-spektroskopischen Daten der untersuchten Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

2.1.1 ESR-ERGEBNISSE

Alle ESR-Spektren der untersuchten paramagnetischen Komplexe zeigen wie erwartet eine große Doublettaufspaltung (siehe Abb.1), deren Kopplungsbetrag zwischen 10 - 23 G variiert. Wegen der starken Abhängigkeit von den organischen Resten, die an das Metallatom gebunden sind, dem Lösungsmittel und der Meßtemperatur, wurden diese Aufspaltungen zweifellos der Thalliumkopplung des Ionenpaares zugeordnet. Die Protonenkopplungen der Radikalanionen sind gegenüber diesen Variationen wenig empfindlich.



R = $CH_2 - NH_2$
Dopamin

1: R = $CH_2 - NH - CH_3$
N-Methyl-dopamin

2: R = $CH_2 - NH - COCH_3$
N-Acetyl-dopamin

3: R = $CH_2 - NH - CHCH_3 - (CH_2)_2 - (C_6H_4)-OH$
Dobutamin

4: R = $CH_2 - COOH$
Dihydrokaffeesäure

5: R = $CH_2 - CH_3$
4-Ethyl-brenzcatechin

6: R = NH_2
3.4-Dihydroxybenzylamin

7: R = $CH(NH^+_3)-COO^-$
D,L-Dopa

8: R = $CHNH_2 - COOCH_3 \times HCl$
D,L-Dopamethylester

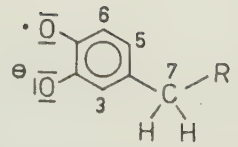


Tabelle 1: ESR- und ENDOR-Daten verschiedener Dorganothalliumkomplexe von Brenzcatechinen, die in 4-Stellung mit einer CH_2-Gruppe substituiert sind. (RT, Kopplungskonstanten und Linienbreiten in Gauß).

Radikalanion aus	R_2TlOH R=	LM	a_{Tl}	a_H (3)	a_H (5)	a_H (6)	a_H (7)	a_H (7)	ΔH (hf)	g= 2,00...	Bem.
N-Methyl-	C_6H_5	Py	12,20	0,45	3,75	1,00	3,05	3,05	0,20	---	
dopamin	Mes	Py	21,50	0,35	3,75	0,85	3,15	3,15	0,20	333	
1	C_2H_5	Py	18,00	0,50	3,70	1,05	3,00	3,00	0,20	405	
N-Acetyl-	C_6H_5	Py	11,35	0,45	3,70	1,00	3,10	3,10	0,25	366	
dopamin	p-Xylyl	Py	18,10	0,40	3,70	0,95	3,15	3,15	0,20	366	
2	Mes	Py	21,40	0,35	3,74	0,85	3,11	3,17	0,25	336	S
	C_2H_5	Py	17,65	0,55	3,65	1,05	3,00	3,00	0,25	408	
	Mes	EtOH	21,80	0,30	3,75	0,85	3,05	3,05	0,20	329	
	Mes	THF	21,60	0,33	3,72	0,83	3,02	3,10	0,25	342	S
	Mes	MTHF	22,85	0,31	3,74	0,82	2,95	3,03	0,22	342	S
	Mes	Py/H_2O	19,70	0,20	3,75	0,75	3,35	3,35	0,20	327	
	Zn^{2+}	H_2O	-----	----	4,00	0,63	3,25	3,25	0,20	383	

Dobutamin 3	Mes	Py	21,70	0,30	3,80,	0,85	3,30	3,30	0,20	330	
	C_2H_5	Py	17,80	0,47	3,65	1,05	3,05	3,05	0,28	399	S
	Mes	MTHF	23,20	0,30	3,74	0,80	3,10	3,20	0,23	330	S
Dihydrokaffee-säure 4	Mes	MTHF	22,80	0,30	3,73	0,83	3,40	3,40	0,22	329	S
4-Ethyl-brenzcatechin 5	C_6H_5	Py	11,50	0,34	3,75	0,95	3,75 $a^3H(8)$ = 0,17	3,75	0,11	357	S
3,4-Dihydroxy-benzylamin 6	Mes	Py	21,90	0,32	3,75	0,75	4,50 a_N = 0,70	4,50	0,20	330	S
	Mes	DMF	20,60	0,37	3,73	0,75	4,45 a_N = 0,75	4,45	0,20	335	
D,L-Dopa 7	Mes	Py	21,00 0,91[a]	-0,39	-3,65	-0,80[a]	$a_{H(7)}+a_{H(7)}$ = +5,62		o,37 -	342	S EN-TG (0^oC)
D,L,-Dopa-methylester 8	Mes	Py	22,00	0,40	3,65	0,82	2,50	3,00	0,23	333	S

Dopamin	C_6H_5	Py	11,55	0,40	3,72	0,95	3,05	3,05	0,20	370	(10)
	C_2H_5	Py	18,10	0,50	3,70	1,00	3,00	3,00	0,30	397	(10)
	Mes	EtOH	21,80	0,30	3,75	0,85	3,05	3,05	0,25	329	
	Mes	Py/H_2O	19,30	0,30	3,70	0,80	3,15	3,15	0,15	329	
	Zn^{2+}	H_2O	-----	0,16	3,88	0,67	3,36	3,36	----	390	(5)

a : Zuordnung unsicher
S : simuliert.

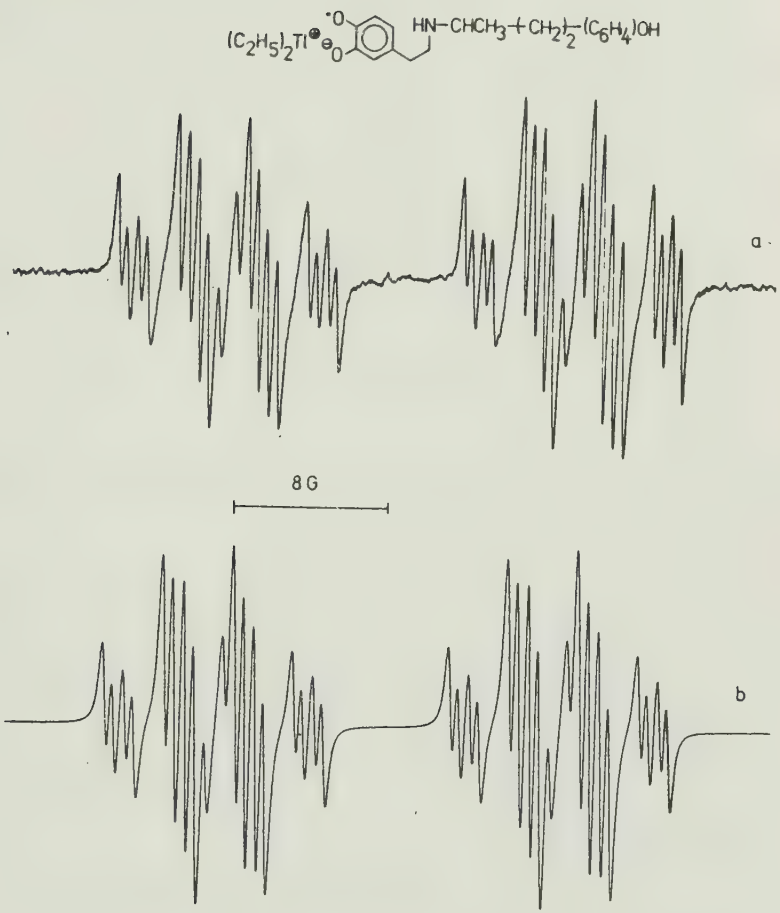
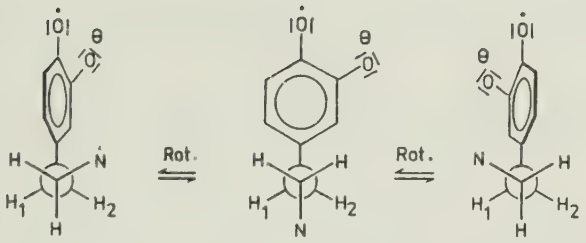


Abb. 1 : ESR-Spektrum des aus 3 gebildeten Radikals
(mit $(C_2H_5)_2TlOH$ in Py bei RT).
a : experimentell ; b : simuliert

Die HFS der Radikalanionen 1-8 lassen sich zunächst durch die Wechselwirkung des freien Elektrons mit den drei aromatischen und den beiden Methylenprotonen interpretieren (Abb.1). Die Zuordnung der Ringprotonen erfolgt in Analogie zum 4-Methyl - o - Benzosemichinon (9,18). Für die Methylenprotonen der Literaturdaten von Dopamin (24) getroffen.

Die Verbindungen 1-3 sind mit dem Dopamin eng verwandt; sie unterscheiden sich nur durch den Substituenten der Aminogruppe. Zum Vergleich dieser Verbindungen untereinander wurden die ESR-spektroskopischen Daten in Tabelle 1 zusammengestellt. Bei dem gleichen Gegenkation und dem gleichen Lösungsmittel zeigen diese Radikalanionen recht ähnliche Kopplungsparameter, sodaß eine Unterscheidung mittels ESR-Spektroskopie für diese Verbindungen nicht mehr möglich ist. Erwartungsngsgemäß hat eine Änderung des Substituenten der endständigen Aminogruppe keinen wesentlichen Einfluß auf die Spindichteverteilung im Aromatensystem.

Ausnahmen zeigen jedoch einige Fälle bei den Untersuchungen von 2 und 3, insbesondere mit dem Gegenkation Mes_2TlOH in THF, MTHF und Pyridin (s. Tab. 1).
Bei diesen Ausnahmefällen zeigen die Radikale von 2 und 3 überraschenderweise eine Inäquivalenz der Methylenprotonen. Weil der Unterschied der beiden Kopplungskonstanten geringfügig ist (ca. 80 mG), konnte er nur durch die Simulation aufgefunden werden. Läßt man die meßtechnischen Unsicherheiten dieser Aussage unberücksichtigt, dann könnten konformative Gegebenheiten des Radikal dafür verantwortlich sein. Das nachstehende Formelbild zeigt, daß eine gehinderte Rotation sowohl um die C_4-C_7-als auch um die C_7-C_8-Achse zu Konformationen führt, die inäquivalente Methylenprotonen zeigen.
Obwohl im allgemeinen die anti-Konformeren thermodynamisch günstiger sind, konnte eine Stabilisierung der gauche-Konformeren durch eine über Solventmolekel vermittelte intra- oder intermolekulare Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe und dem o-Semichinonteil erklärt werden (33).



Unterschiedliche Kopplung der Methylenprotonen, als eine Folge der gehinderten Übergänge zwischen Rotationsisomeren erklärt werden kann, wurde bei den Phenoxylen mit ähnlichen Substituenten beschrieben (30). Daneben ist auch in der anti-Konformation eine Inäquivalenz durch die Asymetrie des Spinträgers gegeben. Auf eine Unterscheidung der obengenannten Möglichkeiten wurde wegen des kleinen Meßeffektes verzichtet.
Im Gegensatz zum nicht-wäßrigen Lösungsmittel zeigt das Radikal von N-Acetyl-dopamin 2 bei der Komplexierung mit Zn(II) im Wasser eine andere HFS des Spektrums . Die kleinste Aufspaltung, die dem Proton $H_{(C\,3)}$ zugeordnet würde, konnte nicht gefunden werden, demgegenüber zeigt Dopamin in H_2O/Zn^{2+} alle die zu erwartenden Kopplungen (5).
Um dieses Verhalten zu erklären wurde die Lösungsmittelabhängigkeit von N-Acetyl-Dopamin und Dopamin untersucht (vgl.Abb. 2). Eine gemeinsame Tendenz zeigen die beiden Spezies:
$a_{H(5)}$ und $a_{H(7)}$ werden größer, $a_{H(6)}$ und $a_{H(3)}$ werden kleiner bei der Zunahme der Wasserkonzentration des Lösungsmittels (s.Abb. 2).
Aus diesem Grund wurde das Fehlen der $a_{H(3)}$ von 2 im wäßrigen Medium durch eine nichtaufgelöste Aufspaltung ($a_{H(3)}$ kleiner

als die Linienbreite) angenommen. Zusätzlich gestützt wurde diese Deutung durch den Vergleich mit dem Untersuchungsergebnis von N-Alanyl-dopamin, bei dem die Kopplung $a_{H(3)}$ auch nicht gefunden werden konnte (31). Die beobachtete Änderung der Kopplungskonstanten in Abhängigkeit von Lösungsmitteln deutet auf eine Radikalanion-Lösungsmittel-Wechselwirkung hin. Im aprotischen Lösungsmittel Pyridin ist das Radikalanion durch die Ion-Dipol- und Ion-induzierte Dipol-Wechselwirkungen schwach solvatisiert.

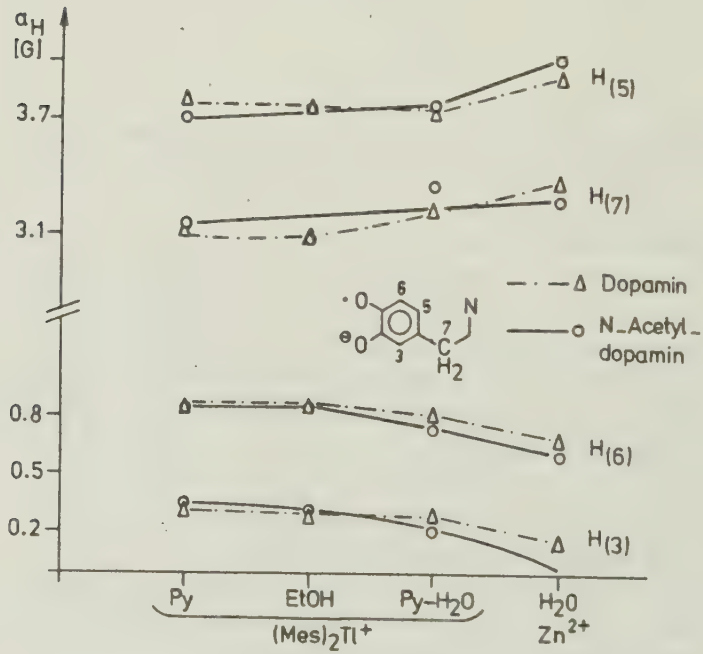


Abb. 2 : Lösungsmittelabhängigkeit der Kopplungsparameter von N-Acetyl-dopamin und Dopamin bei RT.

Demgegenüber zeigt sich das polare, protische Lösungsmittel Wasser mit seiner Wasserstoffbrückenbildung als gutes Solvatationsmittel für das Radikalanion.
Die Folgen davon sind eine Abnahme der Thalliumaufspaltung bei einer Zunahme der Wasserkonzentration im Lösungsmittelgemisch, und eine Änderung der Spindichte und damit der Kopplungen (s.Tab. 1).
Ähnliche Solvatationseffekte wurden auch bei 4-Methyl-o-Benzosemichinon durch die Korrelation der Kopplungskonstante mit der Polarität des Lösungsmittels von HOLTON und MURPHY (32) gefunden.

Die ESR-Daten von Dihydrokaffeesäure 4 sind den der Verbindungen 1 - 3 recht ähnlich, sodaß eine Zuordnung der Kopplungsparameter ohne weiteres möglich ist. Sie sind vergleichbar mit dem Untersuchungsergebnis von FELIX und SEALY (5) im neutralen, wäßrigen Medium wobei die Radikalerzeugung durch Photolyse erfolgte. Der Vergleich mit den ESR-Daten von Zn^{2+} oder Cd^{2+} - Komplex scheint sinnlos, da die Spindichteverteilung im o-Benzosemichinonsystem sehr stark vom pH-Wert bzw. von der protonierten Form der endständigen funktionellen Gruppe beeinflußt ist.

Das Radikal von 4-Ethyl-brenzcatechin 5 zeigt ein linienreiches ESR-Spektrum. Mit Hilfe der Simulation des Spektrums konnte außer den üblichen Parametern für die Aromatenprotonen und die Methylenprotonen ein Satz von drei äquivalenten Kernen (I = 1/2; a = 0,17 G) ermittelt werden. Aus diesem Grunde wurden sie den Methylprotonen der Seitenkette zugeordnet.

Bei der Verbindung 3,4-Dihydroxybenzylamin 6 hat die Seitenkette eine CH_2-Gruppe weniger als bei Dopamin. Dadurch kann der Stickstoffkern über einen Hyperkonjugationsmechanismus mit dem Spinsystem in Wechselwirkung treten. Die mittels Computersimulation ermittelte Kopplungskonstante von 0,70G (I = 1) konnte dem Stickstoffkern eindeutig zugeordnet werden.

Die ESR-Daten von D,L-Dopamethylester 8 stehen im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen in der Literatur (5,10). Die Ursache für die Inäquivalenz der Methylenprotonen muß in einer Asymmetrie des benachbarten C_β-Atoms zu suchen sein, die den o-Benzosemichinonring zwingt bezüglich der Protonen eine unsymmetrische Lage einzunehmen.

Das ESR-Spektrum von Dopa 7 zeigt ein unerwartet kompliziertes Spektrum, das leicht zu der Annahme eines gleichzeitigen Vorhandenseins mehrerer paramagnetischer Spezies führen könnte (35). Es ist bekannt, daß Dopa bei einer Überoxidation über eine intramolekulare Zyklisation zum Aminochrom, oder über eine Substitution zur Trihydroxy-Verbindung übergeführt werden kann (34).
Da sich das ESR-Spektrum bei 0 °C mit den Parametern interpretieren läßt, die den ESR-spektroskopischen Daten des primären Radikals von Dopa (3,36,37) entsprechen, handelt es sich hier um das monovalente Oxidationsprodukt.
Mittels ENDOR-TRIPLE-Experimenten konnten vier Protonenkopplungen ermittelt werden, die durch die Vorzeichen (siehe Teilspektrum Abb.3) zugeordnet werden können. Dagegen waren für die Simulation einer Spektrenhälfte (ohne die Thalliumaufspaltung) fünf Kerne mit I = 1/2 notwendig. Da eine Protonenkopplung von 0,91 G im ENDOR-Spektrum nicht gefunden werden konnte, wurde diese Aufspaltung einem zweiten, an der Carboxylgruppe chelierten Thalliumkern zugeordnet. Bei dem Esterderivat Dopamethylester 8 fehlte diese zusätzliche Aufspaltung.
Die größte Protonenkopplung von 5,62 G konnte nicht ohne weiteres den beiden Methylenprotonen zugeordnet werden.
Einmal spricht die Gesamtlänge des ESR-Spektrums für eine Kopplungskonstante von 5,62 G, zum anderen wurden zwei inäquivalente Kopplungen von der Größenordnung 2-3 G wie bei Dopamethylester 8 erwartet. Die ESR-Spektren zeigen bei der Temperaturvariation (-50 °C bis +80 °C) starke Linienbreitenvariationen, wobei eine empfindliche Linienverbreiterung der

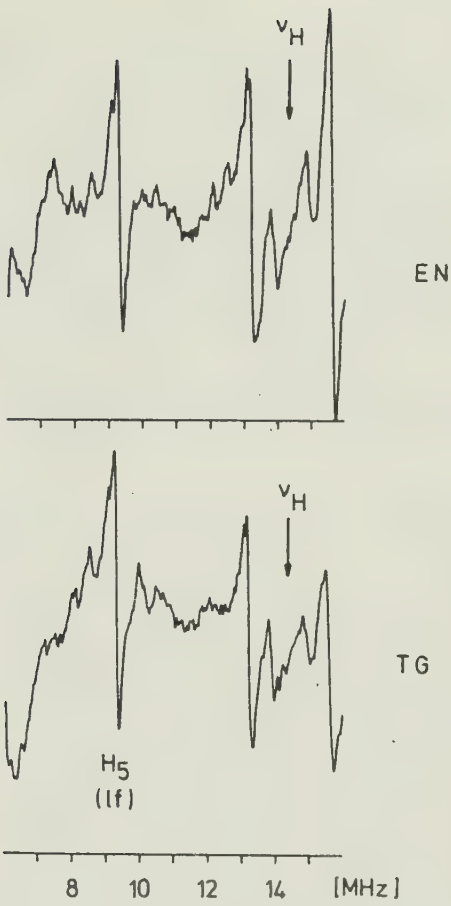


Abb. 3 : Teilspektren der Aromatenprotonen des D,L-Dopa-Radikals 7 (Mes_2TlOH / Py / 274K).

EN : MW-Power 100W ; RF-Power 300W
RF-Modulation 70KHz ; 80 Scans.

TG : PF = 19,45MHz (high frequency ENDOR-Linie von H_5 außerhalb des Spektrums); 300 Scans.

inneren Linien zu beobachten ist. Diese Tatsache deutet auf einen dynamischen Prozess hin, der in einer gehinderten Rotation der Seitenkette zu suchen ist. Im allgemeinen zeigen die Methylenprotonen, die einem asymmetrischen C-Atom benachbart sind, inäquivalente Kopplungsparameter. Die typische HFS wäre dann ein Doublett von Doubletts. Bei einem dynamischen Prozess für die Methylenprotonen können insbesondere die inneren Linien verbreitert werden, sodaß nur noch eine Kopplung, die der Summe beider inäquivalenten Kopplungen entspricht, zu beobachten ist (38). Der Vergleich mit den Literaturdaten (3) bestätigt die Annahme, daß +5,62 G als die Summe zweier inäquivalenter Methylen-Protonenkopplungen zu betrachten ist.

2.1.2 DISKUSSION DER KONFORMATIONEN

Die Methylenprotonen sind bei den Verbindungen 1-6 annähernd magnetisch äquivalent. Ihre Kopplungskonstanten liegen in Abhängigkeit von der Struktur des Substituenten am C_7-Atom bei den Verbindungen 1-4 um den Betrag von 3G. Als Beispiel hierfür ist das ESR-Spektrum des N-Acetyl-dopamin und seine Simulation in Abb. 4 angegeben. Diese Kopplungen sind mit einem Hyperkonjugationsmechanismus zu beschreiben, für den in guter Nähung die McCONNELL-Beziehung gilt :

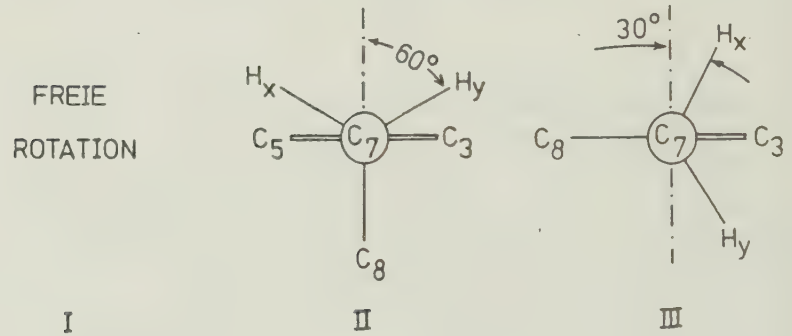
$$a_{H(C7)} = B^{H}_{CCH} \cdot \rho_{C4} < \cos^2 \delta > \qquad \text{(Gl. 2)}$$

Der Hyperkonjugationswinkel δ stellt dabei den Torsionswinkel zwischen Rotationsachse der π-Elektronen (senkrecht zur Aromatenebene) und den C_7-H-Bindungen dar.
Das Produkt $B^{H}_{CCH} \cdot \rho_{C}$ in der Gleichung 2 läßt sich durch Vergleich mit dem 4-Methyl-o-benzosemichinon folgendermaßen abschätzen: In diesem Radikal werden experimentell über den ganzen zugänglichen Temperaturbereich für die Methylenprotonen äquivalente Kopplungen aufgefunden, diese Tatsache spricht für eine freie Rotation der Methylgruppe. Für alle Methylenprotonen beträgt somit der Term $< \cos^2 \delta >$ einen Wert von 0,5.
Durch Einsetzen des experimentellen Wertes $a_{H(CH3)} = 4{,}38$G (7) in die Gleichung 2, ergibt sich damit für das Produkt $B \cdot \rho = 8{,}76$.
Für die Ermittlung des Hyperkonjugationswinkels gilt näherungsweise:

$$< \cos^2 \delta > = \frac{a_{H(C7)exp.}}{8.76} \qquad (\text{Gl. 3})$$

Die Kopplungskonstante des Methylenprotons in Position 7 kann

somit theoretisch alle möglichen Werte zwischen Null und 8,76G haben. In Abhängigkeit von dem Hyperkonjugationswinkel zeigt sie den maximalen Wert bei der Konformation, bei der die C_7-H-Bindung senkrecht zur Aromatenebene steht.
Der Kopplungsbetrag des β-Protons nähert sich dem Wert Null, wenn sich das Proton in der Knotenebene des π-Systems befindet. Die an dem sp^3-hybridisierten C_7-Atom gebundenen Methylenprotonen der Verbindungen 1-6 zeigen äquivalente Kopplungskonstanten, für die drei mögliche Konformationen vorgeschlagen werden können.



I II III

I : im Fall einer freien Rotation um die C_4-C_7-Achse;
$\langle \cos^2\delta \rangle = 0{,}5$; $a_{H(x)} = a_{H(y)} = 4{,}38G$

II : mit dem Faktor $B.\rho = 8{,}76$ und Gl.2 ergibt sich für $\delta = 60^o$ die Kopplungskonstante
$a_{H(x)} = a_{H(y)} = 2{,}19G$

III : für $\delta = 30^o$ wird $a_{H(x)} = a_{H(y)} = 6{,}57G$ berechnet.

Die starren Grenzkonformationen (II) und (III) der gehinder-

ten Rotation der Seitenkette dienen nur als Modelle, da in Wirklichkeit eine Torsionsschwingung der Seitenkette des o-Benzosemichinons in der Lösung bei Raumtemperatur anzunehmen ist.

Für das Radikal von Dopamin wurden 3,05G für $a_{H(7)}$ und positive Temperaturgradienten für die äquivalenten Methylenprotonen gefunden. Die Tieftemperaturkonformation mit einem Torsionswinkel von ca. 60^{o}, um den bei Raumtemperatur die Protonen mit einer Schwingungsamplitude von 38^{o} schwingen, wurde angenommen (10,24).
Die Spindichteverteilung in dieser Referenzverbindung und den untersuchten Substanzen 1 - 5 ist aufgrund der sehr ähnlichen Kopplungen, die für die aromatischen Protonen in Position 3, 5 und 6 experimentell bestimmt wurden, vergleichbar, sodaß die Kopplungskonstanten der C_7-Protonen bei 1 - 5 ebenfalls auf eine gehinderte Rotation des Substituenten relativ zur Aromatenebene hinweisen. Die Tieftemperaturkonformationen der Verbindungen 1 - 5 sind mit dem Modell (II) zu vergleichen. Somit nimmt die Seitenkette im wesentlichen eine Konformation ein, in der sich die C_7-Protonen über, und das C_8-Atom unter der Aromatenebene befinden. Die quasi-senkrechte Anordnung der C_7-C_8-Bindung stellt die energetisch günstigere Geometrie dar.
Die freie Rotation der Seitenkette wird offensichtlich durch eine sterische Hinderung zwischen den Substituenten des C_7-Atoms und dem o-Benzosemichinonring unterbunden. Somit liegen hier analoge Verhältnisse vor, wie sie bei vergleichbaren Aroxylen gefunden wurden (25,26). Die Abnahme der Methylenprotonenkopplungen von 1 - 5 im Vergleich zu 4-Methyl-o-Benzosemichinon kann in allen Fällen durch eine Torsionsschwingung bzw. gehinderte Rotation des Substituenten relativ zur Aromatenebene gedeutet werden.
Derartige gehinderte Rotation der Ethyl- und iso-Propyl-Substituenten zum Restmolekül beim Übergang von der Methylgruppe zu Homologen wurde auch bei anderen Radikalsystemen beobachtet (27).

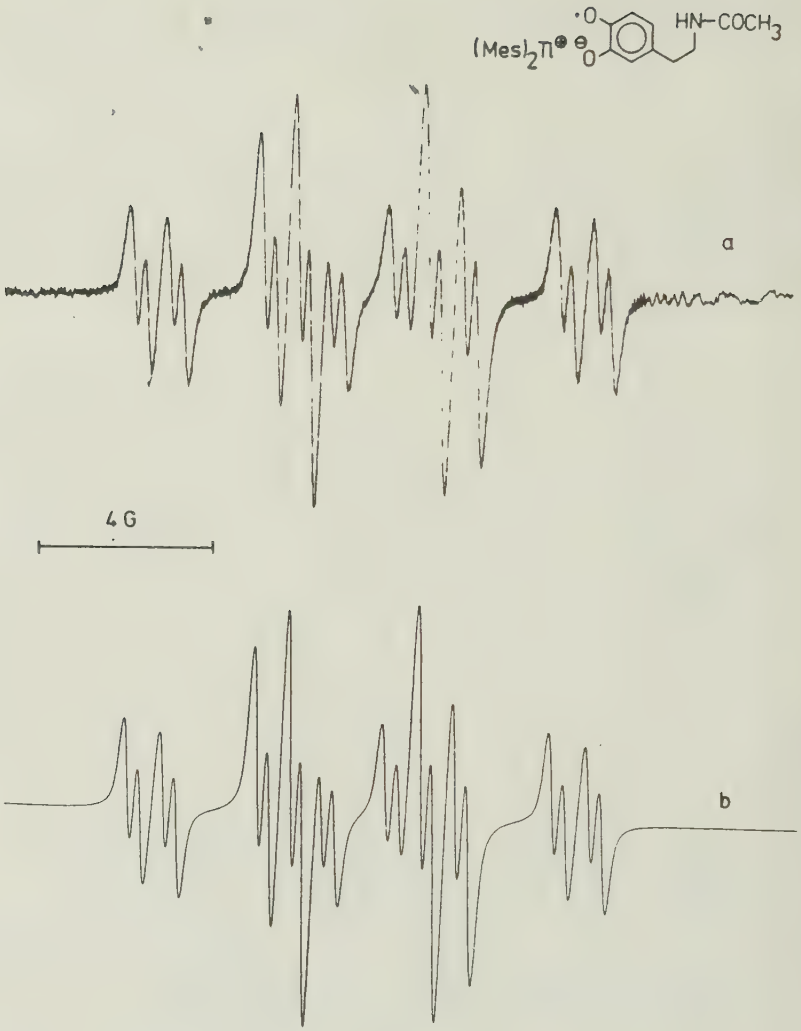


Abb. 4 : ESR-Spektrum des N-Acetyl-dopaminsemichinons 2
(Mes_2TlOH ; MTHF ; RT ; hf-Komponent).
a : experimentell ; b : simuliert

Bei den para-substituierten Aroxylen nimmt das Kohlenstoffatom in β-Stellung stets die Position ein, die sich über oder unter der Phenoxylebene befindet. Demgegenüber bevorzugen das Sauerstoff- und das Stickstoffatom in β-Stellung eine Konformation, bei der das Heteroatom im wesentlichen in der Knotenebene des Phenoxyls liegt (26,28).

Das untersuchte 3.4-Dihydroxybenzylamin 6 zeigt äquivalente Kopplungen von 4,50G für die Methylenprotonen. Dieser Wert liegt deutlich über den Beträgen die für 1 - 5 gefunden wurden, und auch über den Wert, die für 4-Methyl-o-benzosemichinon ermittelt wurde. Die experimentell gefundene Kopplungskonstante für die Methylenprotonen von 6 deutet auf eine nahezu freie Drehbarkeit bezüglich der C_4-C_7-Achse bei Raumtemperatur hin. Bei der Tieftemperatur wird eine Konformation des Aminomethylsubstituenten angenommen, bei der das N-Atom in der Aromatenebene gemäß dem Modell (III) liegt.

Die Annahme einer freien Drehbarkeit um die C_4-C_7-Achse konnte wie folgt nachgewiesen werden:

1) Bei der Zugrundelegung der McCONNELL-Beziehung für β-Protonen gilt
$a_{H(7)} = B_H \cdot \rho_{C4} \langle \cos^2\delta \rangle$ (Gl. 2)
mit den Werten $B \cdot \rho = 8{,}76$ und $a_{H(C7)} = 4{,}50G$ wurde für $\langle \cos^2\delta \rangle$ ein Wert von 0,51 berechnet, der dem Modell (I) entspricht.

2) Die McCONNELL-Gleichung kann auch für das N-Atom in β-Stellung formuliert werden:
$a_{N(C7)} = B_N \cdot \rho_{C4} \langle \cos^2\delta \rangle$ (Gl. 3)
Bei der Annahme, daß für die freie Rotation $\langle \cos^2\delta \rangle = 0{,}5$ und ρ_{C4} unverändert bleibt, ergibt sich aus der Gl. 2 und aus Gl. 3 das Verhältnis:
$a_{H(C7)} : a_{N(C7)} = B_H : B_N$
Für $B_H = 58G$ und $B_N = 10G$ (29) entspricht das Verhältnis $B_H/B_N = 5{,}8$ etwa dem dem der experimentell ermittelten Werte für $a_{H(C7)} : a_{N(C7)} = 6{,}4$.

Damit wurde für das Radikal 6 eine freie Rotation der Aminomethylgruppe bei RT durch gute Übereinstimmung der theoretisch berechneten und experimentell ermittelten Werte bestätigt.

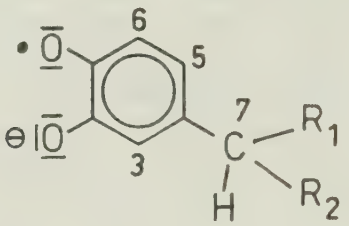
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Tieftemperaturkonformationen von 1-5 und 6 grundsätzlich verschieden sind. Diese Ergebnisse sind jedoch völlig analog zu den Befunden, die bei den entsprechenden Aroxylen beobachtet wurden (25,26,29).

D,L-Dopa 7 und D,L-Dopamethylester 8 unterscheiden sich von den Verbindungen 1-6 durch ein chirales Zentrum in Position 8. Die asymmetrische Substitution am C_8-Atom bedingt für die beiden Methylenprotonen einmal eine unterschiedliche Umgebung - sie werden diastereotop, zum anderen wird auch der o-Benzosemichinonteil sterisch unsymmetrisch beeinflußt. Seine damit verbundene Verdrehung bedingt für die Methylenprotonen unterschiedliche Torsionswinkel und damit unterschiedliche Kopplungsparameter.
D,L-Dopa wurde für ESR-Untersuchungen als Racemat eingesetzt, die beiden Formen können nicht unterschieden werden, die unterschiedlichen Kopplungsparameter sind lediglich vertauscht. Die ESR-Spektren zeigen im zugänglichen Temperaturbereich (-50 bis +80°C) dynamische Linienbreitenvariationen, die auf das Vorliegen einer gehinderten Rotation bezüglich der C_7-C_8-Achse und damit die Methylenprotonen hindeuten. Auf eine nähere Untersuchung dieses dynamischen Prozesses wurde hier verzichtet.
Für Dopa 7 und Dopamethylester 8 wurde wegen der Kopplungsbeträge von 2,50G und 3.00G eine Tieftemperaturkonformation angenommen, bei der sich die beiden Methylenprotonen über und die Aminosäuregruppe unter der Aromatenebene befindet.

Die durchgeführten Untersuchungen an den 3,4-Dihydroxybenzyl-Derivaten haben ergeben, daß die Konformationen grundsätzlich unterschiedlich sind. Während bei dem Semichinon 6 eine freie Rotation der Seitenkette vorliegt und eine Tiefremperaturkonformation mit einer Hyperkonjugationswinkel von 30^{o} angenommen wird, ist eine gehinderte Rotation bei den übrigen Semichinonen aufgefunden wird. Diese zeigen eine Tieftemperaturkonformation mit der Hyperkonjugationswinkel von 60^{o} für die Methylenprotonen. Darüber hinaus zeigen die chirale Semichinone 7 und 8 diastereotope Methylenprotonen.

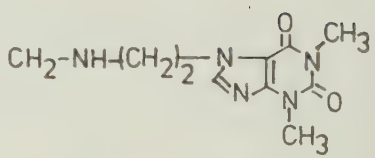
2.2 1-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)-2-AMINOETHANOL-DERIVATE

Diese Verbindungen unterscheiden sich von den bisher diskutierten Substanzen grundsätzlich dadurch, daß am C_7-Atom ein H-Atom entweder durch eine OH-Gruppe oder ein weiteres C-Atom ersetzt ist.



9: R_1 = OH ; R_2 = CH_2-$NHCH_3$
L-(-)-Adrenalin

10: R_1 = OH ; R_2 = CH_2-NH-$CH(CH_3)_2$
D-(+)-Isoprenalin

11: R_1 = OH ; R_2 = 
Theodrenalin

12: R_1 = OH ; R_2 = $CH(NH_3^+)COO^-$
D,L-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin (Dops)

13: R_1 = OH ; R_2 = COOH
D,L-3,4-Dihydroxymandelsäure (Doma)

14: R_1 = C_3H_7 ; R_2 = $CO(NH_2)$
D,L- α-Propyldopacetamid

2.2.1 ESR-ERGEBNISSE

Mit der den Verbindungen 9-14 gemeinsamen Methingruppe, können sie ESR-spektroskopisch deutlich von den im Kapitel 2.1 untersuchten Verbindungen unterschieden werden. Die ESR-spektroskopischen Daten der o-Semichinon-Diorganothallium-Komplexen von 9-14 sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Im Allgemeinen lassen sich die ESR-Spektren der in diesem Kapitel untersuchten Radikale durch eine Wechselwirkung des Spins mit fünf unterschiedlichen Kernen (I=1/2) interpretieren. Die größte Aufspaltung mit einer starken Abhängigkeit von den Organylresten der Gegenkationen, dem Lösungsmittel und der Temperatur deutet zweifellos auf die Thalliumkopplung hin. Durch ENDOR-Untersuchungen konnte die Zuordnung im Rahmen dieser Arbeit bewiesen werden.
Die kleinste Kopplung wird der Position 3 und die nächst größere der Position 6 in Analogie zum 4-Methyl-o-benzosemichinon (9,18) zugeordnet. Allerdings ist eine Zuordnung der beiden größten Protonenkopplungen zu C_5 bzw. C_7 aus strukturellen Gründen nicht mehr möglich. Aus diesem Grunde wurden für 9, 10 und 14 die relativen Vorzeichen der Kopplungskonstanten mittels TRIPLE-Resonanz-Experiment bestimmt. Die Untersuchungsergebnisse zeigen drei unterschiedliche Protonenkopplungen mit gleichem Vorzeichen (negativ), und wurden damit den Ringprotonen zugeordnet. Außerdem wurde eine Protonenkopplung mit entgegengesetztem (positivem) Vorzeichen gefunden (Abb. 5) , die damit dem Proton in Position 7 der Seitenkette zugeordnet werden kann. Durch das TRIPLE-Resonanz-Experiment wurde damit die in der Literatur (39) aufgrund von Analogieschlüssen vorgenommene Zuordnung für Adrenalin endgültig gesichert.

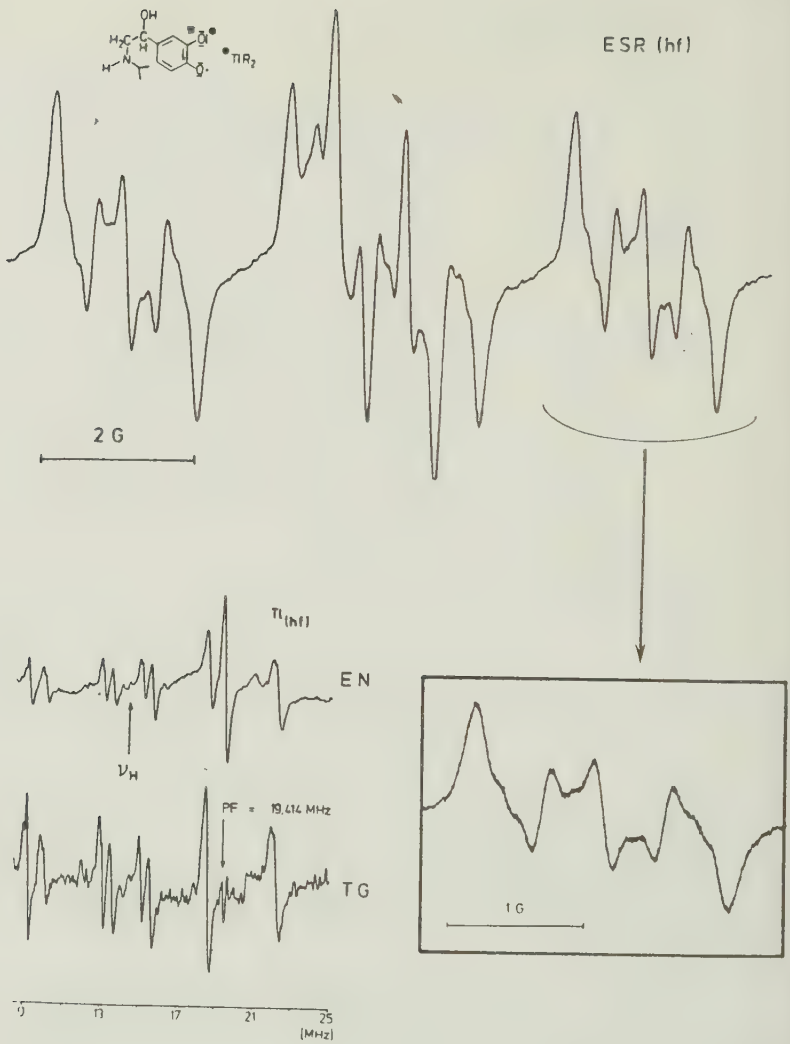
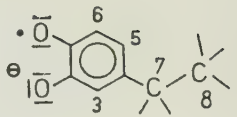


Abb. 5 : ESR- und ENDOR/TG-Spektren des D-(+)-Isoprenalin-semichinons 10 ($(C_6H_5)_2TlOH$ / Py / RT).

Tabelle 2: ESR- und ENDOR-Daten von Adrenalin und analoger Verbindungen (RT, Kopplungskonstanten und Linienbreiten in Gauß).



Radikalanion aus	R_2TlOH R=	LM	a_{Tl}	a_H (3)	a_H (5)	a_H (6)	a_H (7)	a_X	ΔH (hf)	g= 2,00...	Bem.
L-Adrenalin 9	p-Xylyl	Py	-17,80	-0,48	-3,64	-0,91	+3,17	$a_{H(8)}$= +0,07	----	---	EN-TG
D-Isoprenalin 10	C_6H_5	Py	11,65	-0,53	-3,65	-0,91	+3,11	a_N 0,15	0,17	361	
Theodrenalin	Mes	Py	21,80	0,42	3,71	0,78	3,27	a_{Tl}= 0,22	0,28	333	S
11	Mes	MTHF	23,20	0,40	3,65	0,85	3,65	----	0,25	336	M

Dops 12	Mes	Py/H_2O	20,20	0,40	3,60	0,80	4,70	----	0,30	335	
Doma	Mes	Py/Et_3N	23,00	0,37	3,65	0,70	3,65	a_{Tl}= 1,05	0,23	345	S
13	p-Xylyl	Py/Et_3N	19,00	0,42	3,80	0,84	3,62	a_{Tl} 0,42	0,19	359	S
D,L-α-Propyl-dopacetamid 14	C_6H_5	Py	-10,33	-0,52	-3,60	-0,93	+1,23	$a_{H(8)}$= 0,125	0,35	378	EN-TG

S : simuliert.
M : Mischspektrum.

Bei den o-Semichinonen 9 und 14 wurde in den ENDOR-Spektren (Abb. 6) außer den üblichen Aufspaltungen noch eine kleine Protonenkopplung mit positivem Vorzeichen gefunden, deren Betrag kleiner als die ESR-Linienbreiten ist. Durch den Vergleich mit den Kopplungsparametern von 4-Ethyl-brenzcatechin 5 wurde diese Aufspaltung als δ-Kopplung der Seitenkette zugeordnet. Diese Annahme wurde dadurch gestützt, daß die Protonen des tert.-Butylsubstituenten von 4-ter.-Butyl-brenzcatechin ebenfalls eine positive Aufspaltung von vergleichbarer Größenordnung zeigen (18). Bei einer günstigeren ESR-Linienbreite durch Untersuchungen im wäßrigen Medium mit Zn^{2+}-Komplexen konnte die $a_{H(8)}$ im ESR-Spektrum beobachtet werden (40).

Während das ESR-Spektrum von Dops 12 einfach interpretiert werden konnte, ist die HFS des Isoprenalin 10 wesentlich schwerer zu verstehen. Die Simulation des im Abb.5 gezeigten ESR-Spektrums gelingt nur, wenn außer den fünf Kernen (I=1/2), die auch zur Interpretation von 12 notwendig sind, die Wechselwirkung mit einem weiteren Kern (I=1) angenommen wird. Aus diesem Grunde wurde die Aufspaltung dem Stickstoffkern zugeordnet, obwohl in den ENDOR-Spektren keine Signale zu beobachten sind, die auf eine Stickstoffkopplung zurückgeführt werden könnten.

Bei den ESR-spektroskopischen Untersuchungen von Dops 12 und Doma 13 zeigen die ESR-Spektren öfters neben dem primären Oxidationsprodukt noch andere paramagnetische Spezies, die als Metabolisierungsprodukte aus dem primären Radikal durchaus entstehen könnten.

Die Simulation der ESR-Spektren von Doma 13 und Theodrenalin 11 gelingt nur, wenn eine zusätzliche Aufspaltung durch die Wechselwirkung des Spins mit einem weiteren Kern (I=1/2) verwendet wird. Ein Vergleich mit den Daten von 3,4-Dihydroxy-phenylessigsäure (6) führt zu der Annahme, daß

diese Aufspaltung von einem an die Carboxylgruppe bzw. die OH-Gruppe komplexierten Thalliumkern verursacht wurde. Der dreizähnige Ligand D,L-3,4-Dihydroxymandelsäure 13 zeigt also die größte Aufspaltung mit dem Dimesitylthalliumkation. Da ENDOR-TRIPLE-Resonanz-Untersuchungen erfolglos waren, konnte keine sichere Entscheidung für diese Semichinone bezüglich der zweiten Thalliumaufspaltung getroffen werden.

Bei dem ESR-Spektrum von 14 konnten die mittels der Simulation ermittelten Protonenkopplungen 0,93G und 1,23G nicht ohne weiteres dem Proton in Position 7 der Seitenkette oder dem Aromatenproton in Position 6 eindeutig zugeordnet werden. Anders wie bei den anderen o-Semichinonen sind diese Kopplungskonstanten recht ähnlich. Mit Hilfe der TRIPLE-Resonanz-Experimente wurden die relativen Vorzeichen der Kopplungskonstanten ermittelt und die Zuordnung damit sicher getroffen.

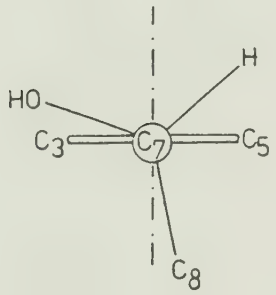
Die ESR-Spektren der untersuchten o-Semichinone zeigen Kopplungen und g-Faktoren,die mit den Radikalstrukturen im Einklang stehen .Die ESR-spektroskopischen Daten stehen in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen der Zn^{2+}-Komplexen im wäßrigen Medium (41).

2.2.2 DISKUSSION DER KONFORMATIONEN

Während o-Benzosemichinone mit einem konjugationsfähigen Substituenten (siehe Kapitel 2.3) eine geänderte Spindichteverteilung gegenüber der des 4-Alkylsubstituierten o-Benzosemichinonsystems zeigen, sind die Aromatenprotonenkopplungen des 4-Methyl-o-benzosemichinons und der Radikale aus 9-14 sehr ähnlich. Eine Abschätzung der Konformationen von 9-14 ist unter der Voraussetzung möglich,wenn das für 4-Methyl-o-

benzosemichinon abgeschätzte Produkt B.ρ =8,76 auf diese Radikale übertragen wird.

Aufgrund der Temperaturunabhängigkeit und dem Kopplungsbetrag von $a_{H(7)}$ wurde für Adrenalin 9 eine bezüglich der C_4-C_7-Achse starre Konformation gefunden (39). Die Hyperkonjugationswinkel des H_7-Protons beträgt 53°, sodaß C_8 und OH sich auf verschiedenen Seiten der Aromatenebene befinden.



Da im vergleichbaren Dopaminsystem 1-8 (Kapitel 2.1) gehinderte Rotation beobachtet wurde, deutet das starre Molekül vom Adrenalinsystem auf eine starke Wechselwirkung zwischen der OH-Gruppe am C_7-Atom und dem o-Semichinonteil hin.

Die Verbindungen 9-11 unterscheiden sich nur durch den N-Substituent der Aminoethanolgruppe. Offensichtlich bewirkt der Austausch einer Methylgruppe am N-Atom von 9 gegen einen Isopropylrest 10 oder gegen einen komplizierten Rest 11 eine geringe Konformationsänderung, die sich gerade noch ESR-spektroskopisch beobachten läßt.

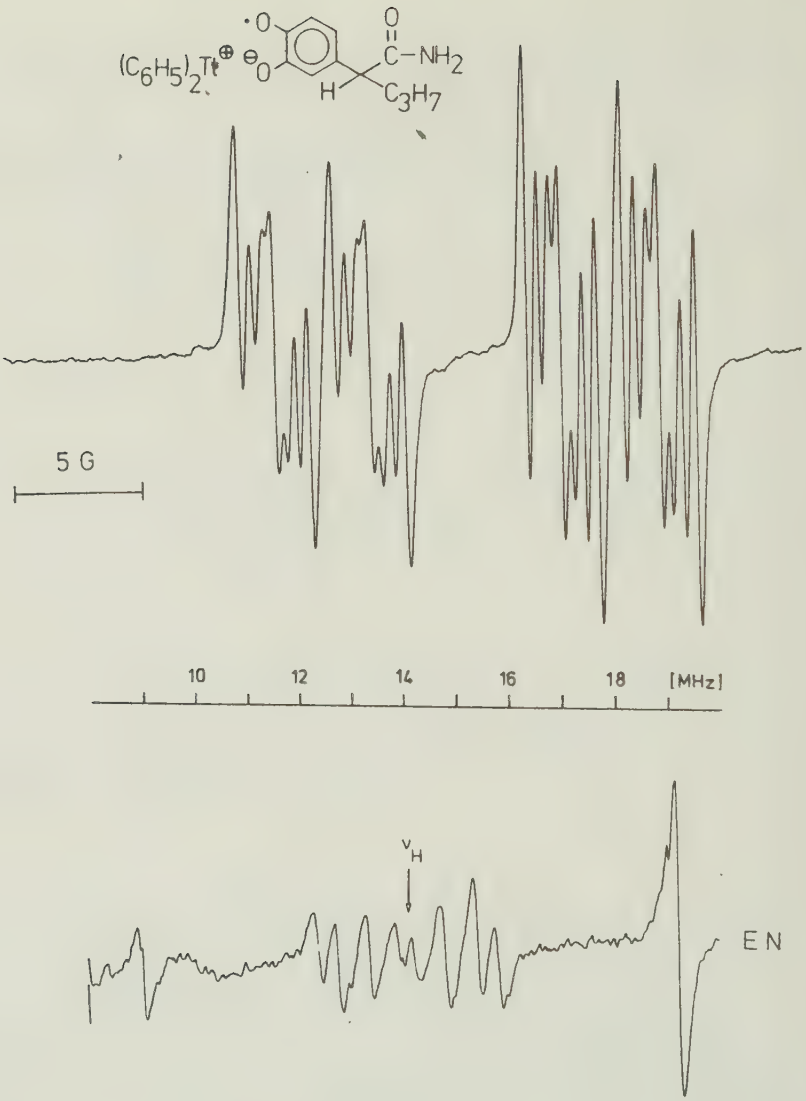


Abb. 6 : ESR- und ENDOR-Spektrum vom Diphenylthallium-kompexes des α -Propyldopacetamidsemichinons 14 in Pyridin, RT.

Demgegenüber zeigt $a_{H(7)}$ von Dops 12 und Doma 13 einen größeren Kopplungsbetrag. Unter der Annahme einer starren Konformation beträgt der Hyperkonjugationswinkel des C_7-Protons von 12 42 ^{o} und von 13 50^{o}.

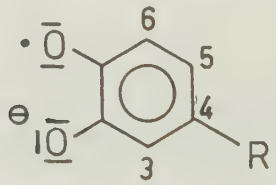
Im Vergleich zu den analogen Verbindungen zeigt das α-Propyldopacetamid 14 wesentlich kürzere ESR-Spektren (Abb. 6). Mit Hilfe der Simulation und der TRIPLE-Experimente wurde die Kopplungskonstante für das C_7-Proton eindeutig ermittelt. Das Untersuchungsergebnis ist insofern überraschend, da der Kopplungsbetrag von $a_{H(7)}$ bei 14 anders als erwartet relativ klein ist (+ 1,23G). Das bedeutet, daß der Hyperkonjugationswinkel gegenüber dem Adrenalin 9 erheblich verändert sein muß. Unter Annahme eines starren Modells und Verwendung von B.ρ = 8,76 errechnet sich der Hyperkonjugationswinkel zu 68^{o}. Somit liegt in 14 das C_7-Proton gegenüber dem in 9 um 15^{o} näher an der Aromatenebene. Diese Tatsache läßt sich mit der Vorstellung in Einklang bringen, daß die beiden sterisch anspruchsvollen Substituenten am C_7-Atom von 14 sich in möglichst großen Abständen zur Aromatenebene befinden. Demzufolge wird das C_7-Proton in die Knotenebene des Aromatensystems verdrängt und damit eine Abnahme der Kopplungskonstanten beobachtet.

Eine Diskussion der in dieser Abschnitt erhaltenen Ergebnisse wird in Zusammenhang mit den Daten der anderen Catecholaminen und analoger Verbindungen in Kapitel 2.5 durchgeführt.

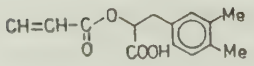
2.3 o-SEMICHINONE MIT KONJUGATIONSFÄHIGEN SUBSTITUENTEN

Die Kaffeesäure und ihre analogen Verbindungen unterscheiden sich von den bisher besprochenen dadurch, daß das Brenzcatechinsystem in Position 4 mit einer konjugationsfähigen Gruppe substituiert ist.

Die ESR-spektroskopischen Daten wurden in Tabelle 3 zusammengestellt. Bei den Semichinonen 15-18 führt der Einfluß des Allylsubstituenten auf die Radikalisomerie aufgrund geänderter Spindichteverteilung zu wesentlich anderen Kopplungsparametern als bei dem 4-alkylsubstituierten o-Benzosemichinon. Der Vergleich der Daten zeigt bei den Semichinonen 15-18 eine große Protonenkopplung am C_8-Atom und eine Abnahme der Kopplungskonstante von $a_{H(5)}$ relativ zu den bisher untersuchten Semichinonen. Der Grund hierfür ist eine Vergrößerung der Delokalisierungsmöglichkeit des Spins in die Seitenkette, und damit eine Neuverteilung der Spindichte im o-Benzosemichinonteil.

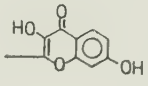


15 Kaffeesäure ; R = CH = CH-COOH

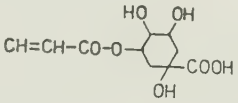
16 Rosmarinsäure ; R = 

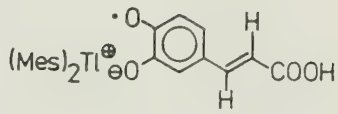
17 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-propionsäure
R = CH_2-CO-COOH

18 Fisetin ; R =



Chlorogensäure ; R =





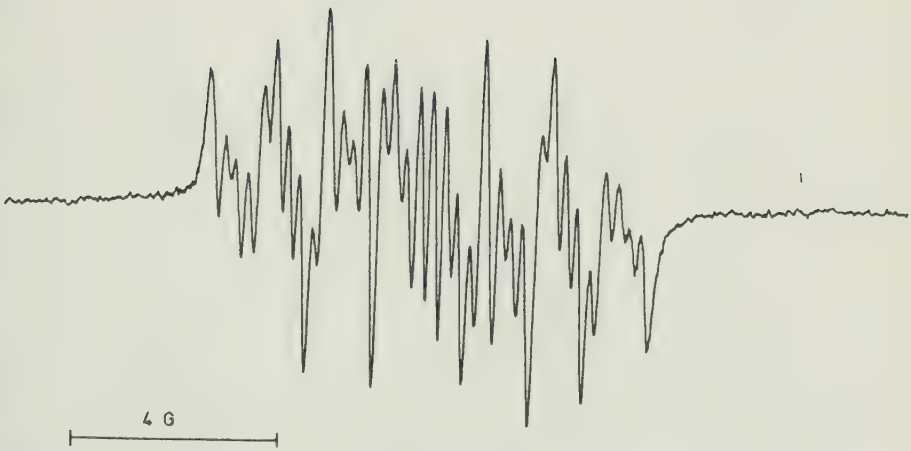


Abb. 7 : ESR-Spektrum des Kaffeesäuresemichinons 15, hf-Teil (Mes2TlOH / Py / RT).

Tabelle 3: ESR-Daten von Kaffeèsäure und analoger Verbindungen.
(RT, Kopplungskonstanten und Linienbreiten in Gauß).

Radikalanion aus	R_2TlOH R=	LM	a_{Tl}	a_H (3)	a_H (5)	a_H (6)	a_H (7)	a_H (8)	Δ H (hf)	g= 2,00...	Bem.
Kaffeesäure 15	Mes	Py	21,40 (0,25)[a]	0,47	3,00	1,00	2,30	1,25	0,15	339	S
	C_6H_5	Py	11,25	0,35	3,00	1,13	2,31	1,24	0,25	372	(10)
Rosmarinsäure 16	Mes	Py	22,85 (0,35)[a]	0,41	3,64	0,81	3,35	2,90	0,23	321	S
Chlorogen-säure	Mes	Py	21,40	0,50	2,83	1,02	2,32	1,21	----	344	(27)
	C_6H_5	Py	10,90	0,70	2,90	1,10	2,25	1,15	----	378	(27)

3-(3,4)-Dihydroxyphenyl-2-oxo-propionsäure 17-A	C_6H_5	Py	11,60 (0,25)[a]	0,72	3,40	0,97	1,19	----	0,16	330	S
Fisetin 18-A	C_6H_5	Py	10,33 (-1,87) (+0,55)	-0,18	-2,80	-0,73	1,25	----	----	---	EN-TG (254K)

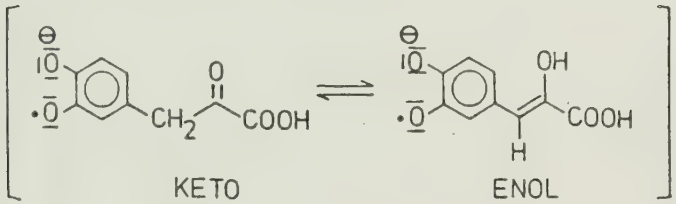
( ) : Aufspaltung durch einen weiteren Thalliumkern.
a : Zuordnung unsicher.

Bei der Oxidation von Kaffeesäure 15 im stark alkalischen Medium wurde das paramagnetische Produkt der 2,4,5-Trihydroxy-zimtsäure erhalten (42). Die spektroskopischen Daten des Semichinons 15 lassen sich ohne weiteres mit der Radikalstruktur des monovalenten Oxidationsprodukts aus der Ausgangsverbindung in Einklang bringen. Die Kopplungskonstanten sind vergleichbar mit den Literaturdaten der Kaffeesäure (10,42,43) und der Chlorogensäure (27). Es besteht jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Zuordnung zwischen den Positionen 7 und 8. Da ENDOR-TRIPLE-Resonanzexperimente erfolglos waren, standen weitere Informationen zur Zuordnung der in Tabelle 3 angegebenen Kopplungen $a_{H(6)}$ und $a_{H(8)}$ wegen der recht ähnlichen Kopplungsbeträge nicht getroffen werden. In der Literatur wurde für das Radikal von 3.5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyzimtsäureethylester ein $a_{H(8)}$ größer als $a_{H(7)}$ berechnet (44).
Die in Tabelle 3 angegebenen Kopplungsparameter wurden jedoch nach ASHWORTH (42) (durch Vergleich mit dem Esculetinradikal und mit methylsubstituiertem 2,4,5-Trihydroxy-zimtsäureradikal) zugeordnet.
Die trans-Konfiguration der Seitenkette des Semichinons 15 ist die stabilere Form, somit ist der Einfluß des Substituenten in Position 8 auf die Kopplungsparameter gering. Jedoch konnte offensichtlich eine starke Veränderung der Spindichte und damit der Kopplungskonstanten in Position 7 und 8 verursacht werden, wenn die Carboxylgruppe von 15 durch eine sperrige Carbonsäureestergruppe wie bei der Rosmarinsäure 16 ersetzt wird (siehe Tabelle 3).

Die ESR-Spektren von 15-17 zeigen außer den üblichen Kopplungskonstanten noch eine kleine Aufspaltung von etwa 0,25 G (I=1/2) - die kleinste Doublettaufspaltung in Abb. 7 und Abb. 8 -. Auf jeden Fall konnte diese Aufspaltung nicht durch den isotopen ^{203}Tl-Kern hervorgerufen werden, da eine solche Aufspaltung nur dann beobachtbar ist, wenn 2 ΔH kleiner als 0.0095 $a^{205}Tl$ ist (ΔH : ESR-Linienbreite). Obwohl eine Zuordnung dieser Kopplungskonstante mittels ENDOR-Experimente

nicht möglich war, wurde sie in Analogie zu o-Semichinonen mit einer Carbonsäuregruppe in der Seitenkette einem zweiten Thalliumkern zugeordnet.

Bei der ESR-spektroskopischen Untersuchung von 17 wurden Mischspektren erhalten. Die gleichzeitige Existenz zweier paramagnetischer Spezies läßt eine Keto-Enol-Tautomerie vermuten.



In der Literatur (45) wurde eine Beobachtung der Keto-Enol-Tautomerie bei dem ähnlichen Phenoxylradikal mittels ESR-Spektroskopie beschrieben, wobei die Enol-Form im basischen Medium und bei tiefer Temperatur begünstigt wird.

Hier wird eine Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichts in eine Richtung auch durch : a) Temperaturvariation; b) Änderung des pH-Wertes und c) Austausch des Acido-Protons gegen einen Deuteriumkern nicht möglich.
Dies gelang jedoch beim Semichinon 17 unter Verwendung der Diphenylthallium-Kation in Pyridin. Dieses Ionenpaar zeigt ein einheitliches Spektrum, das mit dem simulierten Spektrum gut übereinstimmt und interpretierbar ist . Außer den beiden Thalliumkopplungen, lassen sich die vier restlichen Kopplungskonstanten den drei Aromatenprotonen und einem Proton der Seitenkette zuordnen (Tab.3). Die größte Protonenaufspaltung gehört zweifells dem Proton in Position 5. Wenn das Semichinon 17 in der Keto-Form vorliegen würde, wäre eine sp^3-

Hybridisierung des C_7-Atoms zu erwarten, und die Aufspaltungen durch die C_7-Methylenprotonen müßten im ESR-Spektrum mit ca. 3G (siehe Tabelle 1) gut beobachtbar sein. Diese Hypothese kann aber mit den experimentell ermittelten Kopplungskonstanten von etwa 1,2G nicht in Einklang gebracht werden. Demzufolge spricht der in Tabelle 3 angegebene Kopplungsparametersatz für eine Struktur des Semichinon 17, die zwangläufig als Enol-Form angenommen werden muß.

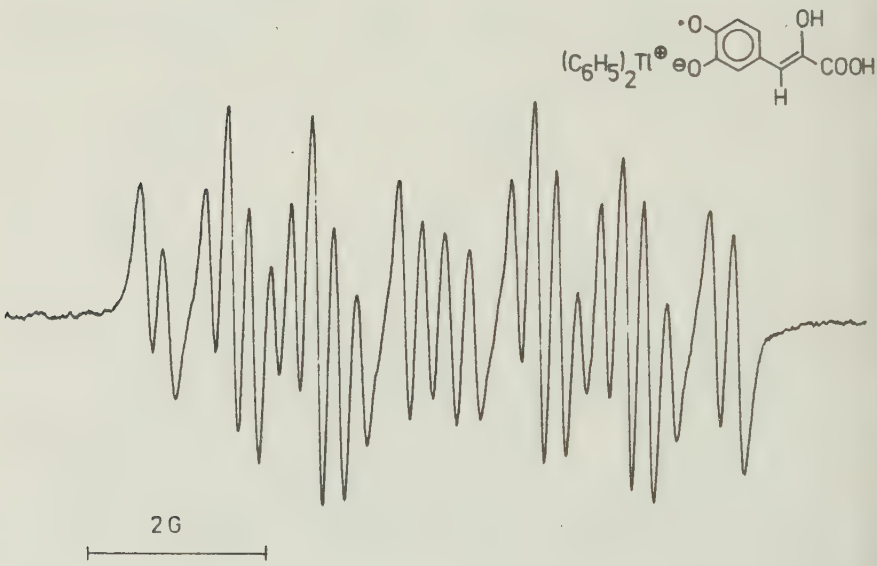
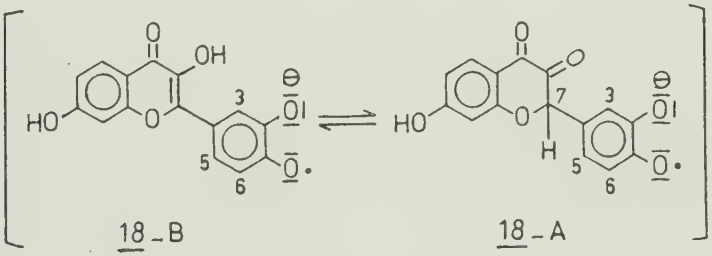


Abb. 8: ESR-Spektrum des aus 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxopropionsäure 17 gebildeten Semichinon (hf-Teil).
(mit Diphenylthalliumhydroxid in Pyridin , RT).

Im Vergleich mit der Kaffeesäure 15 zeigt die OH-Gruppe (+M-Effekt) in Position 8 des Semichinons 17 einen großen Einfluß auf die Spindichteverteilung. Während sich $a_{H(5)}$, $a_{H(6)}$ und a_{Tl} kaum verändern, wurde eine Zunahme von $a_{H(3)}$ um 100% und eine Abnahme von $a_{H(7)}$ um 50% beobachtet.

Die ESR-Spektren vom Fisetinsemichinon 18 zeigen eine Asymetrie bezüglich der hf- und lf-Teile sowie innerhalb der Spektrenhälfte, sodaß eine Simulation des Spektrums nicht möglich war. Bei der Temperaturvariation (-60° bis +60°) wurde außer dem bekannten positiven Temperaturgradient der Thalliumkopplung noch eine geringe Zunahme der Gesamtlänge innerhalb der Spektrenhälfte beobachtet. Mittels ENDOR-TRIPLE-Resonanzuntersuchungen konnten vier Protonenkopplungen und drei Thalliumaufspaltungen ermittelt werden (siehe Abb. 9).
Eine Erklärung für die zusätzliche HFS, die Linienbreiteneffekte im Sinne der unterschiedlichen Relaxationen und die positive Temperaturcharakteristik innerhalb der Spektrenhälfte ist damit bei den kleinen a_{Tl} mit den Kopplungsbeträgen von 0,55G und 1,87G zu finden.
Die in Tabelle 3 angegebene Zuordnung der Protonenkopplungen erfolgt anhand der Vorzeichen. Trotzdem besteht eine Unklarheit bezüglich der Struktur des Radikals und der Zuordnung zwischen den Protonenkopplungen, da sich zwei Möglichkeiten bieten.



Für das Semichinon 18-A gilt die Zuordnung:

$a_{H(3)} = -0,18G$; $a_{H(5)} = -2,80G$
$a_{H(6)} = -0,73G$; $a_{H(7)} = 1,25G$

Für 18-B gilt:

$a_{H(3)} = -0,73G$; $a_{H(5)} = -2,80G$
$a_{H(6)} = 1,25G$; $a_{H(OH)} = -0,18G$

für die Struktur 18-A spricht :

Im D_1-Ethanol/Pyridin-Lösungsmittelgemisch konnte keine Veränderung der HFS im ESR-Spektrum beobachtet werden; d.h. ein zur Hyperfeinaufspaltung beitragendes OH-Proton fehlt.

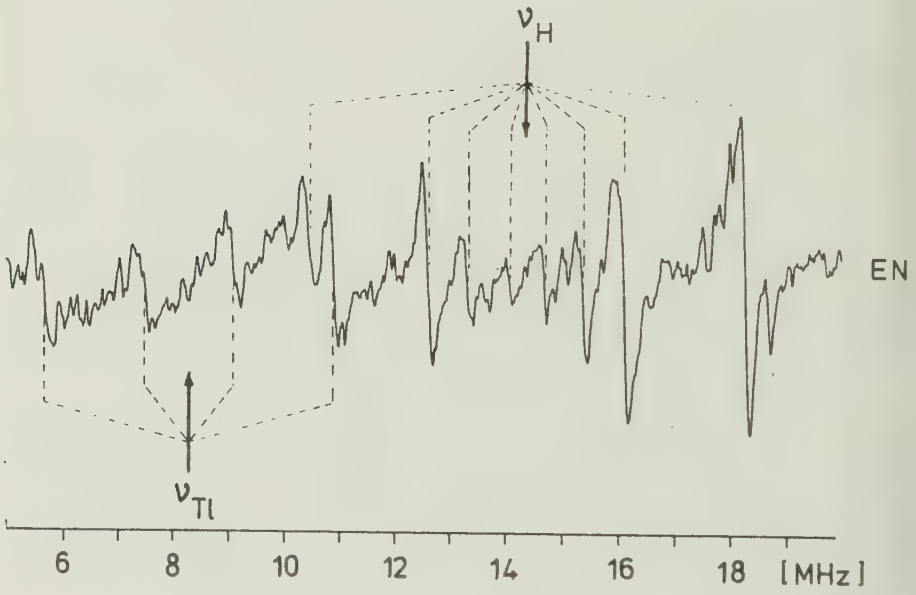


Abb. 9 : ENDOR-Teilspektrum des Fisetensemichinon-diphenylthallium-Ionenpaares 18 in Pyridin bei 254K. (MW = 70mW ; RF = 300W ; Modulation = 80KHz ; 200 Scans). ENDOR-Linien der größten a_{Tl} liegen außerhalb des Meßbereichs.

2.4 BESTIMMUNG DER VORZEICHEN IN o-BENZOSEMICHINON-DIORGANO-THALLIUM (III) - KOMPLEXIONENPAAREN

Paramagnetische Diorganothallium-Komplexionenpaare zeigen unterschiedliches Temperaturverhalten bezüglich der Metallaufspaltung. Während bei den o-Benzosemichinonen stets positive Temperaturgradienten der a_{Tl} gefunden wurden, zeigten Semichinon -Diorganothallium-Ionenpaare wie z.B. L-(+)-Ascorbinsäure negative Temperaturabhängigkeiten der Thalliumkopplungen (11,46).

In der Literatur (47) wurde ein MO-Modell für Alkalimetall-o-Benzosemichinon-Kontaktionenpaare beschrieben. Die Autoren geben einen qualitativen Zusammenhang zwischen dem Ionenabstand bzw. der Temperatur und der Metallaufspaltung an. Die negative Temperaturabhängigkeit der Natriumkopplung wurde mit der Annahme einer negativen Metallkopplung, einer negativen Spindichte am Metallkern und einem sehr engen Kontakt der Ionen interpretiert.

Die Übertragung dieser Untersuchungsergebnisse auf o-Benzosemichinon-Diorganothallium-Ionenpaare (14) unter Diskussion verschiedener Kopplungsmechanismen führt zu der Annahme eines σ-Komplexionenpaares mit einem kovalenten Anteil in der Ionenbindung. Die zu erwartende Metallaufspaltung ist negativ (da γ_{Tl} positiv ist , und somit hat man auch eine negative Spindichte am Thalliumkern. Experimentelle Beweise konnten jedoch nicht erbracht werden.

Daher war es von Interesse das relative Vorzeichen der Thaliumaufspaltung mittels ENDOR-TRIPLE-Resonanzspektroskopie zu bestimmen. Mit den Erkenntnissen über das Vorzeichen der Spindichte am Thalliumkern sollten Aussagen über die Ionenpaarstruktur, den Kopplungsmechanismus und das Temperaturverhalten der Thalliumaufspaltung gemacht werden.

Die wesentlichen Schwierigkeiten bei der "Multiple Electron

Resonance Spectroskopie" der Diorganothallium-o-Benzosemichinon-Ionenpaare sind einerseits die kleine Intensität der ENDOR-Thalliumsignale, andererseits die Linienverbreiterung. Oft ist nur das "high-frequency"-Thalliumsignal im ENDOR sichtbar. Der schwerere Metallkern unterliegt einer anderen Relaxation als die Protonen, sodaß eine Sättigung des ENDOR-Thalliumsignals mit einer entsprechenden NMR-Frequenz oft erfolglos war, oder sie reagiert nicht bei der Sättigung eines ENDOR-Protonensignals. Die TRIPLE-Experimente für die Thalliumkopplung waren bisher aus diesen Gründen erfolglos (18).

Durch den Einsatz eines leistungsfähigeren RF-Verstärkers (RF-Leistung: 500 W) gelang es das relative Vorzeichen der Thalliumkopplung zu bestimmen. Bei den o-Benzosemichinonderivaten wie Adrenalin 9; α-Propyldopacetamid 14 (siehe Tabelle 2 ; Kapitel 2.2) ; 4-tert.-Butyl-Brenzcatechin und bei den Phenanthrensemichinonen (siehe Kapitel 4) konnte ein negatives Vorzeichen für die Thalliumaufspaltung und für die Kopplungskonstanten der Aromatenprotonen gefunden werden. Demgegenüber zeigten die Methylenprotonen der Seitenkette wie nach der theoretischen Berechnung (16) erwartet positive Vorzeichen der Kopplungskonstanten.

Für die Interpretation der Thalliumkopplung und ihres Vorzeichens werden folgende Voraussetzung angenommen:

Im o-Benzosemichinon ist das freie Elektron über alle C-Atom und die Sauerstoffatome delokalisiert. Die Spindichte an allen π - Zentren ist positiv. Diese Aussage wird durch theoretische Rechnungen (69,70) und experimentelle Ergebnisse (18) bestätigt.

Die Thalliumaufspaltung entsteht durch eine π - σ -Polarisation der kovalenten Bindungsanteil der Sauerstoffbindung und durch die Polarisation der s-Orbitale des Metallkerns. Das durch TRIPLE-Resonanzexperiment bestimmte negative Vorzeichen der Thalliumaufspaltung stimmt mit der Vorstellung überein, daß die Summe der im σ -Orbital und der tiefen s-Schale des Thalliumkerns polarisierte Spindichte derjenigen des π - Elektrons entgegengesetzt, d.h. negativ ist.

2.5 DISKUSSION DER BISHERIGEN UNTERSUCHUNGEN

Alle bisher untersuchten Radikale aus Brenzcatechinen mit einem Substituenten in Position 4 - die Semichinone des Kaffeesäure-Typus ausgenommen - zeigen ähnliche Kopplungsparameter der Aromatenprotonen, insbesondere die $a_{H(5)}$. Dagegen unterscheiden sich die Methylenprotonen in Position 7 sehr stark in den Kopplungskonstanten. Die Hyperfeinkopplungen von 4-substituierten o-Benzosemichinonen sind also stark abhängig von der Struktur der Substituenten.

Beim Substituenteneffekt konnten drei Fälle unterschieden werden :

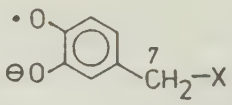
1) Die annähernd freie Rotation des Alkylsubstituenten .

2) Die gehinderte Rotation der Alkylgruppe bei sperrigen Substituenten am C_7-Atom

3) Der asymmetrische sterische Einfluß auf die Hyperkonjugations winkel der Methylenprotonen oder den Faktor B , und damit die Kopplungsparameter, wenn ein chirales Zentrum dem C_7 benachbart ist.

Der Vergleich der in nachfolgenden Tabellen 4 und 5 angegebenen Daten zeigt, Daß die ESR-Spektroskopie vielfach in der Lage ist, zwischen den zum Teil recht ähnlichen Verbindungen zu unterscheiden. Dabei sind insbesondere die C_7-Protonen von Bedeutung, die aufgrund ihrer winkelabhängigen Kopplung empfindlich auf Variationen im Substituenten des 4-alkylsubstituierten Brenzcatechinsystems reagieren.

Tabelle 4 : Abhängigkeit der Methylenprotonenkopplungen in 4-substituierten o-Benzosemichinonen vom Substituent X bei RT.



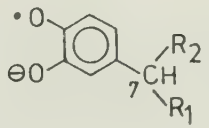
Verbindung	Substituent X	$a_{H(7)}$ (G)
3,4-Dihydroxy-benzylamin 6	$-NH_2$	4,50
4-Äthyl-brenzcatechin 5	$-CH_3$	3,75
Dihydrokaffeesäure 4	$-CH_2-COOH$	3,40
N-Methyl-dopamin 1	$-CH_2-NHCH_3$	3,10 a)
N-Acetyl-dopamin 2	$-CH_2-NHCOCH_3$	3,10 a)
Dobutamin 3	$-CH_2-NH-Y$	3,10 a)
D,L-Dopa 7	$-CH(NH_2)COOH$	2,80 b)
D,L-Dopamethylester 8	$-CH(NH_2)COOMe$	2,75 b)

a): Mittelwert

b): Mittelwert zweier inäquivalenter Protonenkopplungen (siehe Tabelle 1, Kap. 2.1.1)

Y: siehe 3; Kapitel 2.1.1

Tabelle 5 : Methylenprotonenkopplungen in Abhängigkeit von den Substituenten R_1 und R_2 in 4-substituierten o-Semichinonen bei RT.



Verbindung		R_1	R_2	$a^H_{(7)}$ (G)	δ (*)
Dops	12	OH	$-CH(NH_2)COOH$	4,70	42°
Doma	13	OH	$-COOH$	3,65	50°
Theodrenalin	11	OH	$-CH_2-NH-Z$	3,27	52°
Isoprenalin	10	OH	$-CH_2-NH-iso-C_3H_7$	3,11	54°
Adrenalin	9	OH	$-CH_2-NHCH_3$	3,05	53°
α -Propyldop-acetamid	14	$n-C_3H_7$	$-CONH_2$	1,23	68°

Z : siehe 11, Kapitel 2.2

(*) : Hyperkonjugationswinkel unter der Annahme der starren Konformation.

Die Verbindung des Dopamin-Typus (1-8) und die des Adrenalin-Typus (9-14) unterscheiden sich voneinander durch die Zahl der Protonen am C_7-Atom, und damit ihre HFS in den ESR-Spektren.

Anhand der Kopplungskonstante konnte eine annähernd freie Rotationder Seitenkette beim Semichinon 6 festgestellt werden. Dagegen zeigen Verbindungen 1-5 und 7-8 bei RT gehinderte Rotation bezüglich der C_4-C_7-Achse, wobei eine Torsionsschwingung der Seiten Kette bei RT anzunehmen ist. Die Methylenprotonen befinden sich auf einer Seite der Aromatenebene, und ihre Kopplungskonstante nimmt ab, wenn am C_7-Atom ein sperriger Substituente eingeführt wird. Die äquivalenten Methylenprotonen werden diastereotop in den Fällen 7 und 8, da ein chirales Zentrum dem C_7-Atom benachbart ist.

Die Verbindungen 9-13 unterscheiden sich von den Verbindungen 1-8 dadurch, daß in Position 7 ein Proton durch eine OH-Gruppe ersetzt ist. Durch die Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxygruppe und den o-Benzosemichinonteil ist die freie Rotation um die C_4-C_7-Achse unterbunden. Für die Verbindungen 9-14 wird eine starre Konformation der Seitenkette in Analogie zu Adrenalin (39) angenommen, wobei das C_7-Proton von 14 wegen der zwei sperrigen Substituenten in Position 7 im Vergleich zu 12 um 26^{o} näher zur Aromatenebene liegt.

Die Radikale des Kaffeesäuretypus (15-18) zeigen im wesentlichen ganz andere Kopplungsparameter aufgrund geänderter Spindichteverteilung.

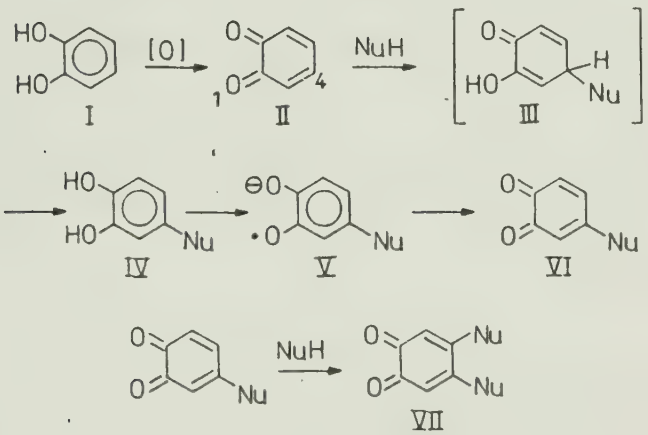
Damit war eine Klassifizierung verschiedener Brenzcatechinderivate, darunter viele biologisch wirksame Verbindungen, möglich. Die Selektivitätsgrenze der ESR-Spektroskopie ist offenbar erreicht, wenn an der Seitenkette Substitutionen vorgenommen werden, die 4 σ-Bindungen vom Spinzentrum entfernt sind (siehe Tabelle 1). Allerdings scheint bei Variation von Lösungsmitteln und Temperatur eine Unterscheidung noch möglich zu sein.

3. ESR- UND ENDOR-UNTERSUCHUNGEN VON AMINO-1,2-BENZOSEMICHINON

3.1 REAKTION VON DIALKYLAMIN MIT BRENZCATECHINEN

Anlagerungsreaktionen von nucleophilen Reagenzien an o-Chinone sind seit langem bekannt (48,49).
Wird Brenzcatechin (I) in Gegenwart eines nucleophilen Partners (NuH) oxidiert, so reagiert dieser normalerweise unter 1.4-Michael-Addition mit dem in situ erzeugten Chinon (II) zum 4-substituierten Brenzcatechin (IV).

SCHEMA 1



Die Oxidation von (I) kann durch Luftsauerstoff oder durch zugesetztes Oxidationsmittel erzeugt werden. Als α, β - ungesättigtes Keton addiert das in situ entstehende Chinon (II) ganz allgemein nucleophile Reagenzien in 1,4-Stellung.

Das Chinoid (III) ist als nichtaromatisches Primärprodukt instabil, es lagert sich sofort in das 4-substituierte Brenzcatechin (IV) um (Dienon-Phenol-Umlagerung). Die weitere Oxidation von Hydrochinon (IV) führt über die Radikalstufe (V) zu (VI). Das entstehende Chinon (VI) kann nur mit weiterem Nucleophil nochmals in gleicher Weise reagieren, sodaß ein 4,5-disubstituiertes-1,2-Benzochinon (VII) als Endprodukt erhalten werden kann (Schema 1).

Diese Reaktion von Brenzcatechin mit Nucleophilen wie primären und sekundären Aminen spielt eine wichtige Rolle in der organischen Chemie und in der Biochemie. In dieser Arbeit wurde eine Variation des obigen Syntheseprinzips angewendet: das entsprechende Brenzcatechin wurde mit einem Dialkylamin als nucleophiles Reagenz und einem geeigneten Oxidationsmittel in Ethanol in einer Eintopfreaktion umgesetzt.

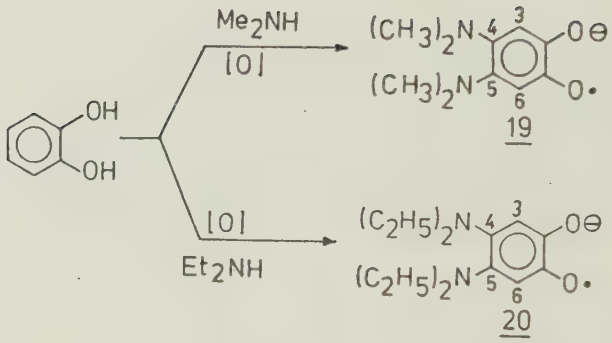
3.2 ESR- und ENDOR - ERGEBNISSE

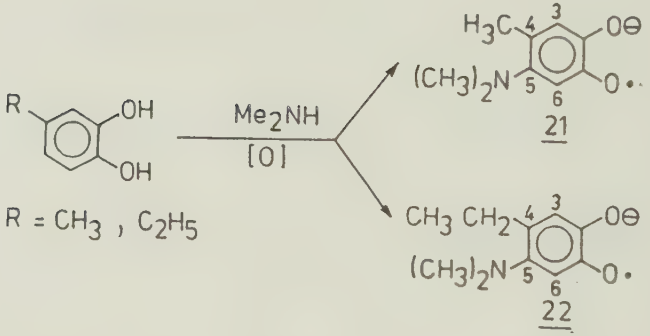
Die intramolekulare Zyklisierung von 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-aminoethanol-Derivaten zu den Aminochromen (2,3-Dihydroindol-5,6-chinone) spielt eine wichtige Rolle in der Metabolisierung dieser Naturstoffklasse. Die Strukturen der diamagnetischen Produkte, z.B. Adrenochrom sind bekannt. Dagegen wurden die paramagnetischen Zwischenprodukte, die während der Reaktion entstehen, bis vor kurzem wenig untersucht. Auch die Aminosubstituierten o-Benzosemichinone, die als Mutterverbindung der Aminochromsemichinone betrachtet werden können, wurden bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit die Oxidation von Brenzcatechinen bei Anwesenheit von Dialkylamin in Ethanol studiert. Die intermediär entstehenden paramagnetischen Produkte wurden ESR-spektroskopisch untersucht.

Bei den Umsetzungen von mehreren Brenzcatechinderivaten mit ausgewählten sekundären Aminen, führten nur die in Schema 2 angegebenen Reaktionen zu einheitlichen paramagnetischen Oxidationsprodukten. Die ESR-Spektren lassen sich gut mit den ENDOR-Daten simulieren. Die in Tabelle 6 angegebenen spektroskopischen Daten bestätigen die vermuteten Strukturen der Radikale.

SCHEMA 2


Me2NH
[O]
OH
OH
(CH3)2N
(CH3)2N
19
[O]
Et2NH
(C2H5)2N
(C2H5)2N
20


R
OH
OH
Me2NH
[O]
R = CH3 , C2H5
H3C
(CH3)2N
21
CH3 CH2
(CH3)2N
22

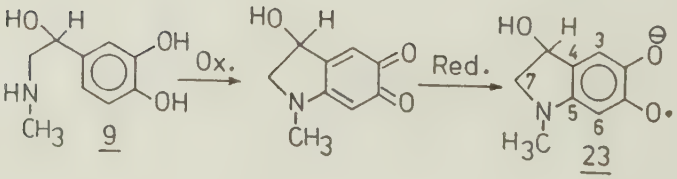

HO
H
OH
OH
HN
CH3
9
Ox.
HO
H
O
O
N
CH3
Red.
HO
H
O
N
H3C
23

Tabelle 6: ESR- und ENDOR-Daten von Aminosemichinonen im Äthanol
(RT ; Kopplungskonstanten und Linienbreiten in Gauß) .

Radikal-anion	Kation	a_{Tl}	a_H (3)	a_H (4) [a]	a_H (5) [a]	a_H (6)	a_H (7)	a_N	Δ H (hf)	g= 2,00...	Bem.
19	Mes_2Tl^+	12,80	+0,49	+1,83	+1,83	+0,49	----	2,25	----	262	
	$(C_6H_5)_2Tl^+$	8,50	0,45	1,68	1,68	0,45	----	2,30	0,17	317	
	R_4N^+	----	0,27	1,39	1,39	0,27	----	1,94	0,12	408	
				(4H)	(4H)						
20	Mes_2Tl^+	13,80	0,40	1,30	1,30	0,41	----	2,14	0,33	269	
				(3H)	(6H)						
21	$(C_6H_5)_2Tl^+$	9,9	0,55	+4,10	+2,05	0,55	----	2,55	0,20	348	
	$(p\text{-Xylyl})_2Tl^+$	11,50	-0,43 [b]	+4,16	+2,39	+0,61 [b]	----	----	----	342	EN bei
	R_4N^+	----	-0,75 [b]	+3,87	+1,57	+0,40 [b]	----	1,99	0,10	429	264K

				(2H)	(6H)						
22	$(C_6H_5)_2Tl^+$	9,90	0,48	3,72	1,85	0,53	----	2,38	0,15	333	
				(2H)	(6H)						
	R_4N^+	----	0,38	3,40	1,41	0,77	----	1,81	0,10	386	
					(3H)						
23	$(C_6H_5)_2Tl^+$	10,32	0,58[b]	4,77[b]	4,77	0,80[b]	2,99[b] 3,42[b]	3,88	----	299	
	Na^+/H_2O	----	0,55	2,45	4,85	1,00	5,10 6,10	3,75	----	----	(50)
	Zn^{2+}/H_2O	----	0,51	3,84	5,88	0,23	5,35 6,00	5,62	----	351	(51)

a) : Kopplungskonstante von Substituenten.

b) : willkürliche Zuordnung.

3.2.1. DIMETHYLAMINO- UND DIÄTHYLAMINO-o-BENZOSEMICHINONE

Dimethylamin reagiert leicht mit den unsubstituierten, sowie mit den 4-alkylsubstituierten Brenzcatechinen unter Luftoxidation zu

4,5-Bis-dimethylamino-o-semichinon 19
4-Methyl-5-dimethylamino-o-semichinon 21
und 4-Äthyl-5-dimethylamino-o-semichinon 22
Dagegen läßt sich Diäthylamin nur mit dem unsubstituierten Brenzcatechin zu dem einheitlichen Produkt 4,5-Bis-diäthylamino-o-semichinon 20 umsetzen.

Unmittelbar nach dem Zusammengeben des Amins und des Brenzcatechins in äthanolischer Lösung unter Einwirkung von Luftoxidation konnte eine Farbvertiefung der Lösung und ESR-Signal beobachtet werden. Am Anfang zeigt das ESR-Spektrum neben den ESR-Signalen des Ausgangsprodukts ein linienreiches Spektrum, dessen Intensität mit der Zeit zunimmt. Nach einer Reaktionszeit von einigen Stunden konnte das ESR-Spektrum einer einzigen paramagnetischen Spezies erhalten werden (siehe Abb.10). Die Analyse der HFS erfolgte mittels ENDOR und Simulation des ESR-Spektrums. Die spektroskopischen Daten weisen eindeutig auf die Struktur des paramagnetischen Endprodukts hin.

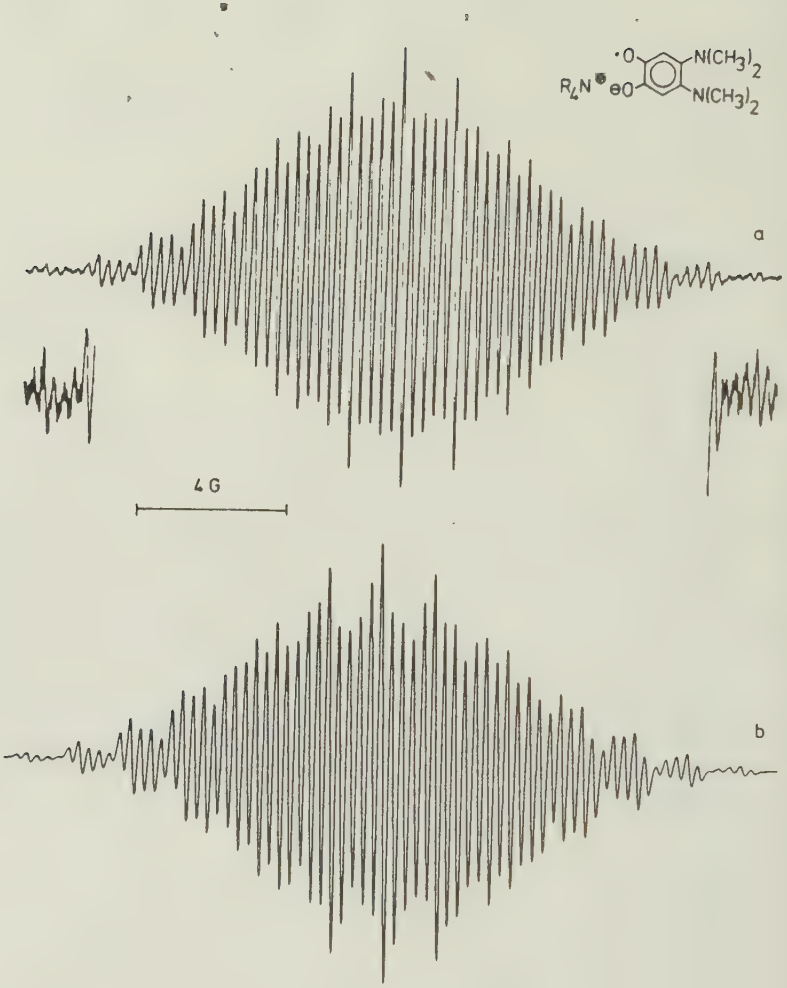


Abb. 10: ESR-Spektrum des 4,5-Bis-dimethylamino-1,2-benzosemichinons 19 in Ethanol bei RT, ohne Thallium-Gegenkation . a : experimentell ; b : simuliert.

TRIPLE-Resonanzexperimente von Semichinon 19 zeigen für alle Kopplungskonstanten der Protonen gleiche Vorzeichen, dagegen zeigen die Thallium-und Stickstoffkerne keine TRIPLE-Effekte. Für die Interpretation der positiven Vorzeichen der Protonenkopplungen wurden folgenden Hypothesen gemacht:

1) Unter der Annahme eines positiven Vorzeichens der Kopplungskonstante von Methylprotonen muß die Spindichte am Stickstoffkern, infolge eines Hyperkonjugationsmechanismus, positiv sein .

2) Anders als beim unsubstituierten o-Benzosemichinon sind die Spindichten in den Positionen 3 und 6 negativ. Die Änderung der Spindichteverteilung im o-Benzosemichinonsystem beim Einführen eines Aminosubstituenten steht in Analogie zu Neuverteilung der Spindichte in verschiedenen alkylsubstituierten o-Benzosemichinonen (18).

Die Beträge der Stickstoffkopplungen in den Semichinonen 19 und 20 sind vergleichbar mit dem des 4,5-Diamino-1,2-Benzosemichinons (52). Für dieses Radikal wurden Berechnungen nach der McLACHLAN´schen SCF-Methode durchgeführt. Die berechneten negativen Vorzeichen für $a_{H(3)}$ und $a_{H(6)}$ stehen jedoch nicht im Einklang mit den in dieser Arbeit für 19 und 20 experimentell ermittelten positiven Vorzeichen.
Die Stickstoffkopplung kann durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$a_N = \rho_N \cdot B_N$$

Im Fall einer freien Rotation der Aminogruppe ist B_N = 30G. Unter der Annahme der Freien Rotation der Dialkylaminogruppe, wurde für die Semichinone19-22 eine Spindichte am Stickstoffkern von etwa 0,075 berechnet.

Offensichtlich sind die a_{H3} und a_{H6} des Semichinons 21 vom Gegenkation abhängig (siehe Tabelle 6). Mit dem Diphenylthalliumkation sind $a_{H(3)}$ und $a_{H(6)}$ von 21 im ESR und im ENDOR

äquivalent. Diese Tatsache ist insofern überraschend, da keine Symmetrie im Radikal vorhanden ist und somit unterschiedliche Spindichten in den Positionen 3 und 6 zu erwarten sind.

Demgegenüber zeigt der Bis-(2,5-dimethylphenyl)-Thalliumkomplex von 21 unterschiedliche Kopplungskonstanten von $H_{(3)}$ und $H_{(6)}$ bezüglich der Beträge und der Vorzeichen (die zwei kleinsten a_H in Abb.11) . $a_{H(3)}$ wurde in Analogie zum 4-Methyl-o-benzosemichinon (18) einem negativen Vorzeichen, und $a_{H(6)}$ in Analogie zum Semichinon 19 einem positiven Vorzeichen, zugeordnet. Die Alkylprotonen und die Protonen der Dimethylamingruppe zeigen in TRIPLE-Resonanzexperimente positive Kopplungskonstanten (siehe Abb.11).

Die gelungene Zuordnung der Protonenkopplungen im Bis-(2,5-dimethylphenyl)-thalliumkomplex des Semichinons 21 ermöglicht nun die genaue Interpretation des ESR-Spektrums vom Diphenylthallium-Komplex und zwar: $a_{H(3)}$ und $a_{H(6)}$ sind inäquivalent wenn die gegensätzlichen Vorzeichen dieser Kopplungen in guten Grunden angenommen werden

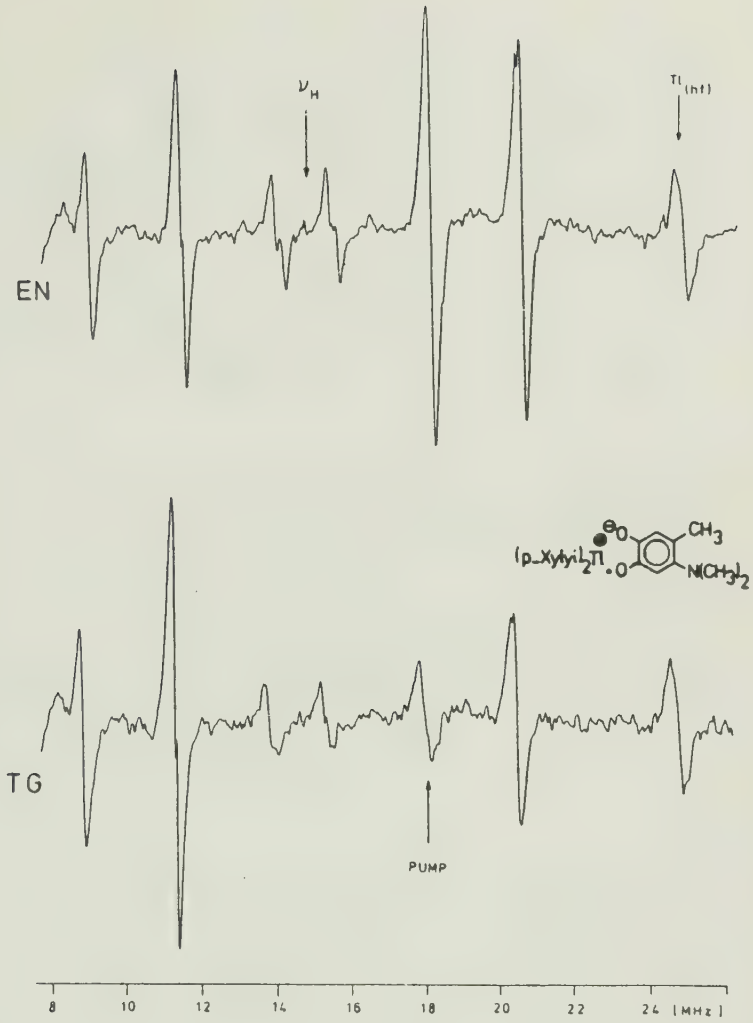


Abb.11: ENDOR- und TRIPLE-Spektrum des 4-Methyl-5-dimethylamino-1,2-benzosemichinons 21; komplexiert mit Bis-(2,5-dimethylphenyl)-thalliumhydroxid in Äthanol bei 264K. MW-power: 30 mW; RF-power: 300 W
RF-Modulation: 50 kHz; 100 scans.

Diese Annahme wurde durch TRIPLE-Resonazuntersuchung insofern bestätigt, da die ENDOR-Linien der kleinsten Protonenkopplung keine Intensitätsänderung erwarten lassen.
Mit den experimentellen Ergebnissen für 21 wurden damit die für die Interpretation des Semichinon 19 angewandten Annahmen gestützt.

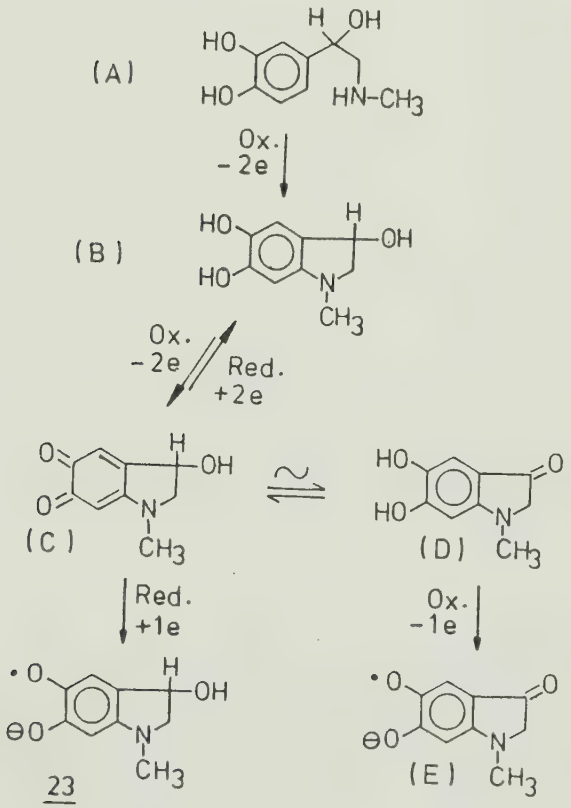
Während die Spindichten von unsubstituierten o-Benzosemichinonen in allen Positionen positiv sind (18), wurde bei den Dimethylaminsubstituierten o-Benzosemichinonen (54) negative Spindichte an der Position 3 gefunden.

Die Stickstoffkopplungen der Diphenylthalliumkomplexe von Semichinone 21 und 22 sind vergleichbar mit denjenigen des 6-Amino-dopaminsemichinons (53), daher ist eine freie Rotation der Dimethylaminogruppe sehr wahrscheinlich.
Gegenüber der Probe ohne Thalliumgegenkationen zeigt die Spinstabilisierung mit Diarylthalliumkationen wesentliche Vorteile : erhöhte Lebensdauer des Radikals und Vermeiden der manchmal auftretenden unerwünschten paramagnetischen Spezies.

3.2.2. ADRENOCHROMSEMICHINON

Adrenochrom ist das stabile Vierelektronen-Oxidationsprodukt vom biologisch hochwirksamen Catecholamin Adrenalin. Die Chemie des Adrenochroms ist gut bekannt (55,56). Schema 3 gibt verschiedene Oxidationsprodukte des Adrenalins wieder.

SCHEMA 3



Die intramolekulare Zyklisierung des Adrenalins (A) zum Adrenochrom (C) via intermediäres o-Chinon gemäß dem Reaktionsschema 1 (siehe Kap. 3.1) erfolgt leicht durch Oxidation. Das Adrenolutinsemichinon (E) ist das monovalente Oxidationsprodukt vom Adrenochrom (C) oder vom Adrenolutin (D), das aus Adrenochrom durch eine intramolekulare Redoxreaktion leicht entsteht. So wurde bei der enzymatischen und chemischen Oxidation oder Photooxidation von Adrenalin das Adrenolutinsemichinon als sekundäres Radikal vom Catecholamin erhalten (40).

Bei der monovalenten Reduktion vom Adrenochrom entsteht das instabile Adrenochromsemichinon 23 (51), die bivalente Reduktion von (C) z.B. mit der Ascorbinsäure führt über die Radikalzwischenstufe 23 zum Leucoadrenochrom (B) (41).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Radikalerzeugung von Adrenochrom erfolgt unter Abwesenheit zusätzliche Reduktionsmittel . Da die Analysedaten des ESR-Spektrums mit Hilfe der ENDOR-Untersuchung und der Spektrensimulation völlig im Einklang mit der Struktur des Semichinons 23 stehen, muß zwangsläufig ein Reduktionsprozeß für die Radikalerzeugung verantwortlich sein. Bei der Autoreduktion vom Adrenochrom wurde angenommen, daß das Adrenochrom selbst oder sein Umlagerungsprodukt, das Adrenolutin, als Einelektronendonor in dem System fungieren könnte (51).Als Reduktionsmittel käme eventuell hinzu das Lösungsmittel Ethanol und oder die Thalliumverbindung in Frage.

ESR-Spektren vom Adrenochrom unter oxidativen und reduktiven Bedingungen wurden schon früher beschrieben (57). Die jüngsten Literaturdaten des Adrenochromsemichinons (50,51) wurden zum Vergleich in Tabelle 6 (Kap. 3.2) zusammengestellt.

Für die Analyse vom ESR-Spektrum des in dieser Arbeit untersuchten Adrenochromsemichinon-thalliumkomplexes wurden die

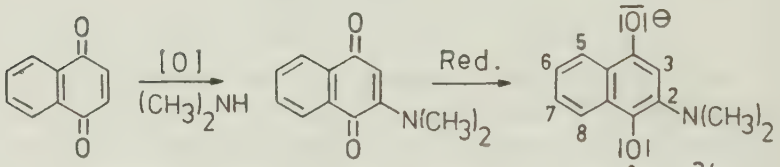
erhaltenen Untersuchungsergebnisse für Dimethylamino-o-benzosemichinone herangezogen. Beim Vergleich der Kopplungsparameter von monozyklischen Amino-o-benzosemichinonen mit denen des bizyklischen Adrenochromsemichinons konnten die zwei kleinsten Kopplungskonstanten den Positionen 3 und 6 zugeordnet werden. Die für die Spektrensimulation benötigte Kopplungskonstante 3,88 G (I=1) gehört zweifellos dem Stickstoffkern. Die Zunahme der Stickstoffkopplung des Adrenochromsemichinons im Vergleich zu den aminosubstituierten o-Benzosemichinonen muß mit einer Steigerung der Spindichte in diesem Atom interpretiert werden, die eine quasi-koplanare Konformation des bizyklischen Systems vermuten läßt. Erwartungsgemäß zeigen die N-Methylprotonen entsprechend eine größere Kopplungskonstante von 4,77 G.

Die Zuordnung der restlichen Kopplungskonstanten erweißt sich als schwieriger. Die dem Proton des Substituenten am C_4-Atom gehörende Kopplungskonstante von 4,77 G scheint berechtigt, da eine Zunahme dieser Protonenkopplung im Vergleich zum offenkettigen Adrenalin 9 infolge einer Abnahme des Hyperkonjugationswinkels bei der Zyklisierung angenommen wird. Diese Zuordnung ist jedoch unsicher wegen der fehlenden Kenntnis über die Spindichte in Position 4 und Konformation des Adrenochromsemichinons. Die zwei inäquivalenten Protonen in Position 7 deuten bei der Annahme eines sp^2-hybridisierten N-Atoms auf eine nicht koplanare Konformation des Heterozyklenrings hin. Bei der wahrscheinlicheren sp^3-Hybridisierung ist allein durch die geringere Symetrie eine Inäquivalenz der Protonenkopplung in Position 7 zu erwarten.

Die in dieser Arbeit getroffene Zuordnung des Protonenkopplungen für das Semichinon 23 ist zum Teil anders als die in der Literatur (50,51) beschriebene. Eine endgültige, genaue Zuordnung kann nur durch eine partielle Deuterierung ermöglicht werden.

3.2.3. 2-DIMETHYLAMINO-1,4-NAPHTHOSEMICHINON

Ähnlich wie Brenzcatechin reagiert 1,4-Naphthochinon ziemlich glatt mit dem nucleophilen Reagenz Dimethylamin zum 2-Dimethylamino-1,4-naphthochinon, das sich durch Reduktion weiter in das entsprechende Semichinon 24 überführen läßt und ESR-spektroskopisch untersucht werden kann. Damit erübrigt sich in diesem Zusammenhang die Isolierung des Chinon-Edukts.



24

Das ESR-Spektrum des Semichinons 24 läßt sich gut mit den mittels ENDOR ermittelten Daten simulieren. TRIPLE-Resonanzuntersuchungen zeigen negative Vorzeichen für alle Kopplungen der Aromatenprotonen und positives Vorzeichen für die Kopplungskonstante der N-Methylprotonen. Für das freie Radikal 24 wurden folgende Parameter ermittelt:

$a_{H(7)}$ = - 0,16 G	;	$a_{H(5)}$ = - 0,40 G	
$a_{H(3)}$ = - 0,69 G	;	$a_{H(8)}$ = - 0,96 G	
$a_{H(6)}$ = - 1,26 G	;	$a_{H(CH3)}$ = + 1,68 G (6x)	
a_N = 1,87 G	;	g-Faktor = 2,00411	

Die Zuordnung erfolgt in Analogie zum korrespondierenden 2-Amino-1,4-Naphthosemichinon (58). Die Kopplungskonstante des Stickstoffkerns ist vergleichbar mit derjenigen des ähnlichen N-alkylsubstituierten 2-Amino-1,4-nahpthosemichinons (59).

Im Vergleich zum unsubstituierten 1,4-Naphthosemichinon ($a_{H(3)}$ = 3,25 G) zeigt das 2-Dimethylamino-1,4-naphthosemichinon 24 eine verhältnismäßig kleine $a_{H(3)}$ von -0,69 G, d.h.eine starke Abnahme der positiven Spindichte in der benachbarten Stellung vom aminosubstituierten C-Atom. Diese Beobachtung ist im Einklang mit der bei Amino-o-benzosemichinonen gefundenen Verteilung der Spindichte (siehe Kap. 3.2.1).

Das freie Radikal 24 ist sehr stabil und zeigt keine Komplexierung mit Diarylthalliumhydroxid. Trotz einem Überschuß an Dimethylamin konnte das Bis-dimethylamino-1,4-naphthochinon nicht erhalten werden. Der Grund hierfür ist, daß durch die Enaminreaktivität des entstehenden 2-Dimethylamino-1,4--naphthochinons die Elektrophilie in Stellung 3 so sehr gesenkt wird, daß eine weitere elektrophile Addition mit Dimethylamin nicht mehr realisierbar ist (60).

3.3 DISKUSSION DER BISHERIGEN UNTERSUCHUNGEN

Den Verbindungen 21-23 ist gemeinsam, daß das Stickstoffatom in Position 5 mit Methylgruppen substituiert ist. Die Diorganothalliumkomplexe dieser Semichinonen zeigen unterschiedliche Stickstoffaufspaltungen. Während das bizyklische Semichinon 23 eine Stickstoffkopplung von 3,88G hat, zeigen

die Stickstoffe von den Spezies 21 und 22 merklich kleinere Aufspaltungen (siehe Tabelle 6, Kap.3.2). Die Stickstoffkopplung wird nach folgender Gleichung näherungsweise berechnet:

$$a_N = \rho_N \cdot B_N$$

Die Spindichte am Stickstoffkern (ρ_N) entsteht durch direkte Konjugation des freien Elektronenpaars am Stickstoff mit dem Semichinon. Die größere Stickstoffaufspaltung bei 23 bedeutet eine bessere Konjugation als bei den acyklischen Speziés. Diese Tatsache ist verständlich, da die Rotationsmöglichkeit der Aminogruppe bei 23 durch den Ringschluß unterbunden wird. Bei der durch die Äquivalenz aller Protonen nachgewiesen freien Rotation des Methylsubstituenten am N-Atom gilt:

$$a_{H(CH3)} = B_H \cdot \rho_N \cdot 0,5$$

Somit sollte das Verhältnis a_N / $a_{H(CH3)}$ eine Konstante und unabhängig von der Spindichte am Stickstoffkern.

$$\frac{a_N}{a_{H(CH3)}} = \frac{B_N}{B_H \cdot 0,5} = K$$

Für die Radikale 21-23 und 24 werden folgenge K-Werte berechnet:

Radikal :	21	22	23	24
K =	1,24	1,28	0,8	1,11

Der Quotient a_N / $a_{H(CH3)}$ für 21, 22 und 24 hat einen Wert von etwa 1,2. Dagegen ist dieser Wert für das Radikal 23 kleiner (0,8) . Dieser Sonderfall könnte wie folgt erklärt werden:

Durch die Zyklisierung ist die Inversion des N-Atoms bei 23 im Gegensatz zu 21, 22 und 24 gehindert. Während bei 21 und 22 die die Bindungen des N-Atoms im Mitten einer Ebene liegen, ist dies bei 23 durch die gehinderte Inversion des N-Atoms nicht der Fall. Damit ist für 23 die übliche π - Hyperkonjugation nicht mehr gültig. Mit diesem Zusammenhang befindet sich die Tatsache völlig im Einklang, daß der Quotient der beiden Kopplungen der Methylenprotonen $a_{H(7)}$ bei 23 mit Hilfe der normalen Hyperkonjugationsbeziehung:

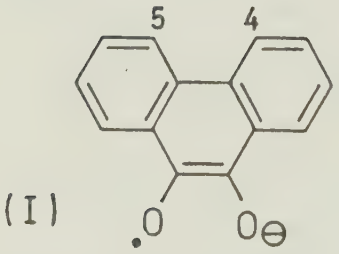
$$\frac{a_H}{a_{H'}} = \frac{< \cos^2 \delta >}{< \cos^2 (\delta + 120^o) >}$$

für keinen der Winkel auch nur annähernd verifiziert werden.

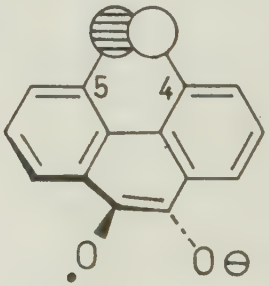
4. ESR-UNTERSUCHUNGEN DER 9,10-PHENANTHRENSEMICHINONE

4.1 . ESR-ERGEBNISSE

Das 9,10-Phenanthrensemichinon wurde von vielen Autoren untersucht. ESR-Untersuchungen der Methyl- und Methoxyderivate waren dagegen bisher unbekannt. Unter dem ESR-Aspekt sind insbesondere die Konformationen der 9,10-Phenanthrensemichinonderivate interessant. Durch die Analyse der ESR-spektroskopischen Daten sollte versucht werden, ob eine Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Konformeren bei dieser Verbindungsklasse mit Hilfe der ESR-Spektroskopie möglich ist.



(I)



(II)

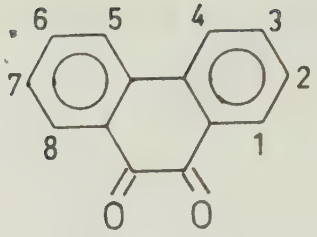
Die eine Konformation ist die planare Anordnung des aromatischen Systems (I), wobei die Stellungen 4 und 5 mit den kleinen Wasserstoffatomen substituiert sind. Diese Moleküle sind achiral.

Bei den Phenanthrensemichinonen (II) mit großen Substituenten wie z.B. Methylgruppen in Stellung 4 und 5 sind keine planaren Einstellungen des Aromatensystems wegen der Wechselwirkung der Substituenten mehr möglich. Diese Moleküle besitzen daher eine schraubenartige Struktur und sind infolgedessen chiral (Atropisomerie).

Das Vorhandensein zweier Enantiomere des 1,3,4,5,6,8-Hexamethyl-9,10-phenanthrenchinons 32 ist nachweisbar durch NMR-Untersuchungen des Racemats mit Hilfe chiraler Shift-Reagenzien (61).

Die ESR-Spektren der methylsubstituierten 9,10-Phenanthrensemichinon-Diphenylthalliumkomplexe zeigen kleine Linienbreiten und intensive Signalintensität. Die Interpretation der linienreichen Spektren erfolgte mit Hilfe der ENDOR-Experimente (Abb.13) und Simulation der ESR-Spektren (Abb.12). Die mittels TRIPLE-Resonanzuntersuchungen ermittelten Vorzeichen ermöglichen in vielen Fällen die Zuordnung der Kopplungskonstanten. Die ESR-spektroskopischen Daten entsprechen Diphenylthallium-Phenanthrensemichinonionenpaaren ; sie befinden sich in Tabelle 7, S.76.

Im Vergleich zu den o-Benzosemichinonen zeigen die Semichinone aus Derivaten der 9,10-Phenanthrenchinone eine große Stabilität. Hinzu deutet die für das Diphenylthallium-Gegenion verhältnismäßig kleine Thalliumkopplung auf eine Delokalisierung des freien Elektrons über eine größere Zahl der π-Zentren im polyzyklischen Aromatensystem hin.



25 = 9,10-Phenanthrenchinon

26 = 2,7-Dimethyl-9,10-Phenanthrenchinon

27 = 4,5-Dimethyl-9,10-Phenanthrenchinon

28 = 2,3,5,6-Tetramethyl-9,10-Phenanthrenchinon

29 = 2,3,6,7-Tetramethyl-9,10-Phenanthrenchinon

30 = 3,4,5,6-Tetramethyl-9,10-Phenanthrenchinon

31 = 2,4,5,7-Tetramethyl-9,10-Phenanthrenchinon

32 = 1,3,4,5,6,8-Hexamethyl-9,10-Phenanthrenchinon

33 = 3-4, 5-6 - Bis-(methylendioxy)-9,10-Phenanthrenchinon

34 = 2-3, 6-7 - Bis-(methylendioxy)-9,10-Phenanthrenchinon

35 = 2,3,6,7-Tetramethoxy-9,10-Phenanthrenchinon

36 = 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon
(für Tabelle 7 gilt obiges Bezifferungsschema, wobei C_1 und C_8 durch N-Atome ersetzt werden.)

Tabelle 7: ESR- und ENDOR-Daten der 9,10-Phenanthrensemichinon-Ionenpaare in Pyridin; RT ; Angaben in Gauß:

Radikal-anion aus	a_{Tl} (RT)	$a_{H(1)}$ $a_{H(8)}$	$a_{H(2)}$ $a_{H(7)}$	$a_{H(3)}$ $a_{H(6)}$	$a_{H(4)}$ $a_{H(5)}$	a_H (CH_2)	Δ H (hf)	g= 2.00
25	-7,40	-1,59	+0,39	-1,71	+0,37	----	0,14	338
26	-7,82	-1,66	-0,38 (+0,32)	-1,66	+0,38^x	----	0,14	339
27	-5,15	-1,77	+0,47	-1,77	-0,38 (+0,32)	----	0,10	345
28	-7,40	-1,67	-0,43 (+0,37) +0,38^x	+1,97 (-1,67) +1,80 (-1,53)	+0,38^x -0,43 (+0,37)	----	0,10	330
29	-8,46	-1,65	-0,38 (+0,32)	+1,92 (-1,63)	+0,38^x	----	0,10	327
30	-4,89^x	-1,77	+0,50	+1,86 (-1,58)	-0,40 (+0,34)	----	0,09	342
31	-5,60^x	-1,70	-0,42 (+0,36)	-1,79	-0,42 (+0,36)	----	0,16	342
32	-8,75	+1,93 (-1,64)	+0,38^x	+1,93 (-1,64)	-0,38 (+0,32)	----	0,14	336
33	-7,17^x	-2,19	+0,56	----	----	+0,42	0,11	330
34	-8,25	-1,46	----	----	+0,23	+0,07	0,15	324
35	-8,75	-1,45	-0,05	+0,18	+0,18	----	----	320
36	KOH/MeOH	a^2_N= 0,70	+0,47	-1,71	+0,38	----	0,05	473

( ) : reduzierte Kopplungskonstante $a_H = -0,85 \cdot a_{H(CH3)}$

x : Vorzeichen unsicher.

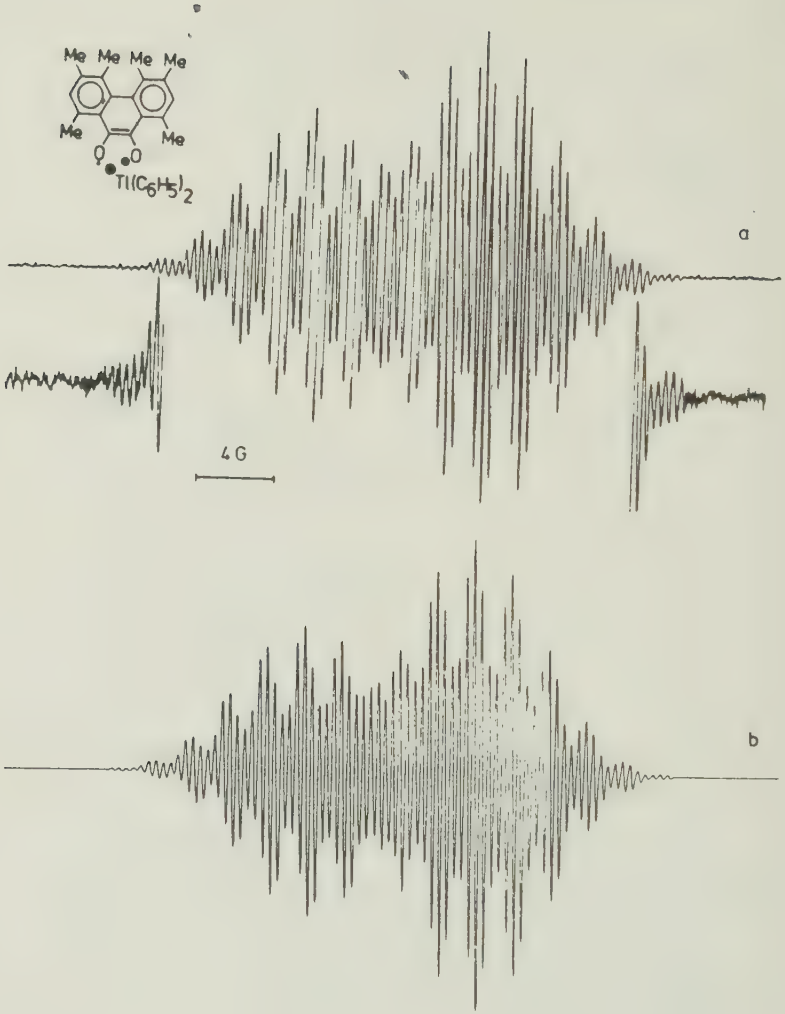


Abb. 12 : ESR-Spektren von 32 (Py / $(C_6H_5)_2TlOH$ / RT).
a : experimentell ; b : simuliert

Die Protonenkopplungen methylsubstituierter Phenanthrensemichinone 26-32 sind vergleichbar mit denjenigen des Stammsemichinons 25. Zum Vergleich wurde für die Protonenkopplung der als frei drehbar nachgewiesenen Methylgruppe die reduzierte Kopplungskonstante mit dem Faktor 0,85 angewendet. Dieser Betrag ergibt sich aus dem Vergleich der McCONNELL-Beziehung für Aromatenprotonen mit der Gleichung für die Hyperkonjugationswechselwirkung .Diese Tatsache spricht für eine unwesentliche Beeinflussung der Methylsubstituenten auf die Spindichteverteilung im Phenanthrensemichinonsystem.

Demgegenüber zeigen die Thalliumaufspaltungen bei demselben Gegenkation, im gleichen Lösungsmittel und bei gleicher Meßtemperatur sehr unterschiedliche Kopplungsgrößen. In der Reihe der methylsubstituierten Derivate zeigen die racemischen Phenanthrensemichinone 27, 30, 31, deren Moleküle durch die Methylsubstituenten in Position 4 und 5 verdrillt sind, auffällig kleinere Thalliumkopplungen und eindeutig größere g-Faktoren im Vergleich zu den planaren achiralen Homologen 25, 26, und 29.

Eine sinnvolle Berechnung von Methylinkrementen, die Thalliumkopplungen erklären, konnte nicht aufgefunden werden. Trotzdem konnte die abnehmende Thalliumkopplung bei den chiralen Semichinonen nicht auf den elektronischen Einfluß der Methylsubstituenten zurückgeführt werden, da die Spindichteverteilung in den Semichinonen praktisch unabhängig von den Substituenten ist. Eine Erklärung für die Abnahme der Thalliumkopplung muß in der Konformation der chiralen Semichinone gesucht werden, wobei die sterische Hinderung der Methylsubstituenten in Stellung 4 und 5 eine wesentliche Rolle spielen muß.

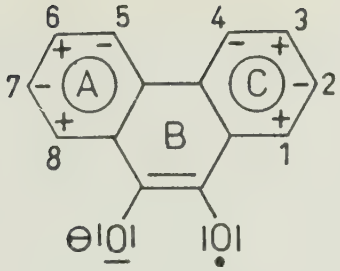
Die Methoxy- und Methylendioxy-Derivate 33-35 sind mit den Methyl-Derivaten nicht zu vergleichen, da diese verschiedenen Substituenten unterschiedliche elektronische und sterische Effekte ausüben. Ebenso verhält sich die Spindichteverteilung,

wie z.B. aus den Kopplungen a_{H1} und a_{H8} ersichtlich ist. Abgesehen davon konnte auch hier eine Abnahme der Thalliumkopplung und eine Zunahme des g-Faktors des als chiral angenommenen Semichinons 33 im Vergleich zu dem achiralen Semichinon 34 gefunden werden.

Das ESR-Spektrum vom perchlorierten 9,10-Phenanthrensemichinon- Diphenylthalliumkomplex zeigt nur eine einzige ESR-Linie mit der Linienbreite von 1,25 G und einem g-Faktor = 2,00441.

4.2 ENDOR- und TRIPLE-RESONANZEXPERIMENTE

Die ESR-Spektren der Phenanthrensemichinone sind aufgrund der großen Zahl von Protonen linienreich (siehe Abb.12,S.78). Die Diphenylthalliumkomplexe der 9,10-Phenanthrensemichinonderivate zeigen sehr gute ENDOR-Spektren. Der TRIPLE-Effekt ist stärker ausgeprägt als bei den o-Benzosemichinonen (siehe Abb.13,S.82).



In Analogie zu dem für o-Benzosemichinon gefundenen Ergebnis (Kap. 2.4,S.49) wurden auch bei den 9,10-Phenanthrensemichinonen negative Thalliumkopplungen gefunden.

Mit Ausnahme des Semichinons aus28 ist die Spindichteverteilung in den Aromatenringen A und C symmetrisch. Die Spindichteverteilung im Ring A bzw. C zeigt ähnlich wie das Aroxylradikal alternierende Vorzeichen. Für die Position 1 und 3 (bzw. 6 und 8) werden positive Spindichten und für die Positionen 2 und 4 (bzw. 5 und 7) negative Spindichten gefunden.

Infolge der Hyperkonjugationswechselwirkung zeigen die Protonen der Methylgruppen, die an den mit negativen Spindichten versehenen Positionen substituiert sind, negative Kopplungskonstanten. Dieser Effekt wurde bei dem untersuchten Aroxylsystem auch beobachtet.

Bei den Semichinonen 33 und 34 zeigen die Kopplung für Position 1, daß die Neuverteilung der Spindichte durch die Bis-(methylendioxy)-Substituenten keine Änderungen bezüglich der Vorzeichen der Spindichten hervorruft. Damit lassen sich die ermittelten positiven Protonenkopplungen der Methylendioxygruppen erklären, daß das positive Vorzeichen überwiegend von den positiven und größeren Spindichten der Positionen 3 und 6 bestimmt wird.

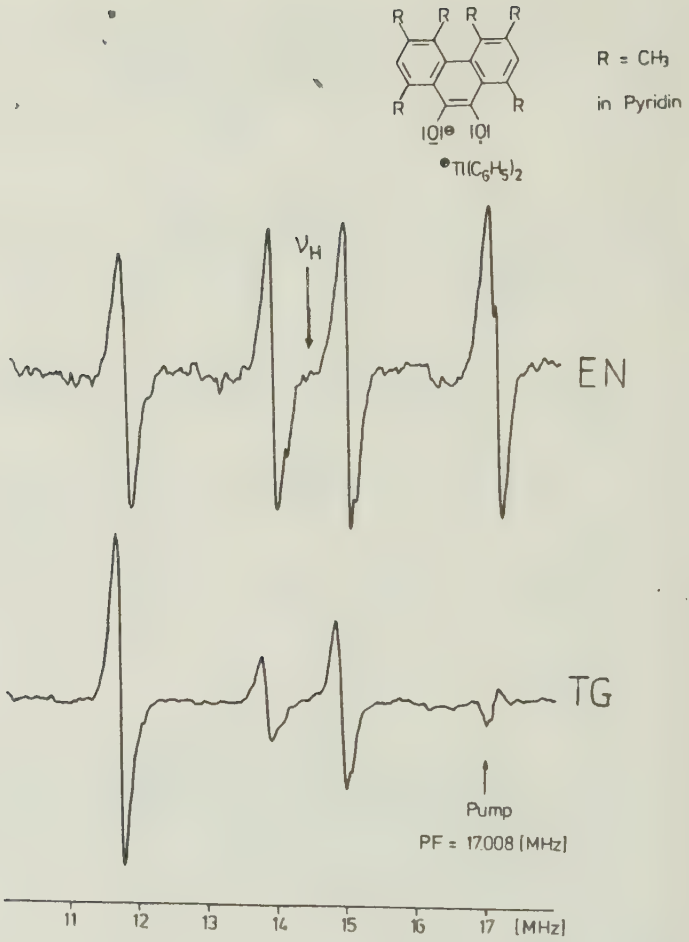


Abb. 13: ENDOR- und TRIPLE-Resonanzspektren des Semichinons 32 (mit $(C_6H_5)_2TlOH$ in Pyridin bei 273 K).
Die dB-Werte beziehen sich auf 500W-RF-Leistung.
15 mW; 60 kHz; 30 scans; P_1=6 dB; P_2= 5 dB.

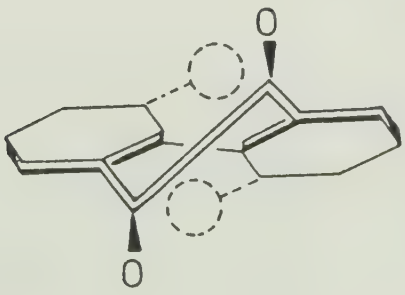
4.3 DISKUSSION DER MOLEKÜLKONFORMATIONEN

Ausgenommen das Semichinon 32 zeigen die chiralen 4,5-dimethylsubstituierten Phenanthrensemichinone bei vergleichbaren Bedingungen im Vergleich zu den planaren achiralen Phenanthrensemichinonen eine signifikante Abnahme der Thalliumaufspaltung. Damit scheint die Thalliumkopplung ein empfindlicher Parameter zum Nachweis unterschiedlicher Konformationen der 9,10-Phenanthrensemichinone zu sein.

Um dieses Phänomen zu erklären werden zwei Hypothesen aufgestellt:

1) Solvatationseffekt:

Durch die sterische Hinderung der Methylgruppen in Position 4 und 5 wird das Semichinonmolekül verdrillt, sodaß die Sauerstoffatome aus der Aromatenebene verdrängt werden. Die dadurch entstehende Vergrößerung des Abstandes zwischen den beiden O-Atomen begünstigt damit die Bildung einer verstärkten Solvatationshülle in der Umgebung der Sauerstoffchelatzentren. Die Folge davon ist eine Zunahme des Anion-Kation-Bindungsabstandes, die eine Verkleinerung der Metallaufspaltung hervorruft.



2) Änderung der Hybridisierung des Zentralatoms:

Über die Sauerstoffkontaktstellen bildet das Radikalanion mit dem Kation einen chelatartigen Komplex mit kovalenten Bindungsanteilen . Die π - σ -Spinpolarisation dieser Bindungen verursacht die Metallaufspaltung, deren Größe von den Organylsubstituenten am Metallkation, sowie von den elektronischen und sterischen Einflüssen des Radikalanions abhängt.

Die Änderung der Geometrie der Sauerstoffliganden wie z.B. im Fall der verdrillten Phenanthrensemichinone könnte eine Variation des Kation-Anionsabstandes bewirken und damit eine Umhybridisierung des Metallatoms hervorrufen. Die damit verbundene Abnahme des s-Anteils in der Hybridisierung wäre dann ein Grund für eine kleine Thalliumaufspaltung.

Auf eine weitere Diskussion des Modells 2 (Änderung der Hybridisierung) wird hier verzichtet, da die zur Stützung dieser Hypothese erforderlichen quantenmechanischen Rechnungen im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden konnten.

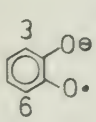
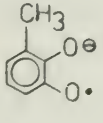
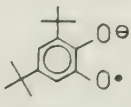
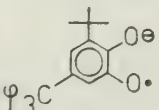
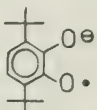
Demgegenüber können für Modell 1 (Solvatationseffekt) durch Vergleich mit Literaturdaten und Meßergebnissen, die im Zuge dieser Arbeit gewonnen wurden, Argumente angegeben werden, die die beobachteten Effekte plausibel erscheinen lassen.

Aus der Substanzklasse der o-Semichinone sind die Thalliumkomplexe des o-Benzosemichinons (7) bezüglich des Lösungsmittel- und Temperatureinflusses ausführlich untersucht. Außerdem konnte z.B. die Planarität des 3,6-Di-tert-butyl-brenzcatechins (Tab. 8) anhand von Röntgenstrukturanalyse (83) nachgewiesen werden.
Phenanthrensemichinon-Diphenylthalliumionenpaare können mit denen des o-Benzosemichinonsystems aufgrund des gleichen

Vorzeichens und positiver Temperaturgradienten (Abb.14, S.87) von a_{Tl} sowie der negativen Charakteristik des g-Faktors verglichen werden.

Zur Abschätzung des sterischen Einflusses von Alkylsubstituenten auf die Thalliumkopplung sind in nachstehender Tabelle die Metallaufspaltungen verschiedener in 3-Stellung substituierter Verbindungen in einigen Lösungsmitteln angegeben.

Tabelle 8: Thalliumkopplung bei der Variation des o-Benzosemichinons und des Lösungsmittels. $(C_6H_5)_2TlOH$; RT ; Angaben in Gauß.

LM	 I	 II	 III	 IV	 V
Py	11,72	12,95	14,55	15,25	20,00
THF	14,00	———	16,45	17,80	21,20
Tol	20,90	———	21,20	23,20	28,40

Ein Vergleich der Verbindungen I bis V im gleichen Lösungsmittel zeigt ein signifikantes Ansteigen der Thalliumkopplung bei der Einführung von Substituenten mit zunehmenden sterischen Anspruch, wobei die Unterschiede zwischen III und IV infolge sehr ähnlicher sterischer Verhältnisse erwartungsgemäß gering sind. Darüberhinaus zeigen alle Verbindungen ein wesentliches Anwachsen des Betrages der Metallaufspaltung, wenn die Donorstärke des Lösungsmittels (82) abnimmt. Diese experimentellen Ergebnisse lassen sich einheitlich mit Solvatationseffekten erklären. Bei Verwendung von Pyridin als Solvens ist das Lösungsmittel wesentlich stärker an dem Ionenpaar beteiligt, als es bei Toluol der Fall ist. Die bessere Solvatation bewirkt einen größeren mittleren Anion-Kation-Abstand und damit eine kleinere Metallkopplung.

In Analogie dazu wird durch die Einführung raumerfüllender Gruppen in ortho-Stellung zu den Sauerstoffatomen, die aufgrund des negativen Vorzeichens der Metallaufspaltung als Kontaktzentren angesehen werden, die Solvatation "sterisch gehindert", so daß auch hier der Kopplungsbetrag ansteigt.

Mit diesen Modellvorstellungen lassen sich nun auch die Variationen der Thalliumkopplungen bei den verschieden substituierten Phenanthrensemichinonen interpretieren. das unsubstituierte planare Phenanthrensemichinon aus 25 und die 2,7-Dimethylverbindung 26- die Substituenten befinden sich in Positionen, die die Radikalgeometrie nicht beeinflussen zeigen Kopplungsbeträge von ca. 7,6 G (vgl. Tab. 7), während mit zunehmender Verdrillung z.B. bei Radikalen aus 27 und 30 eine deutliche Abnahme der Kopplung beobachtet wird, weil mit Vergrößerung des Torsionswinkels der Sauerstoff-Sauerstoff-Abstand zunimmt und damit die Solvatation erleichtert wird. Beim Übergang zum Semichinon 32 wird durch die zusätzliche Einführung der Methylgruppen in die 1,8-Stellungen die Solvatation "sterisch gehindert", so daß die Tl-Kopplung betragsmäßig ansteigt.

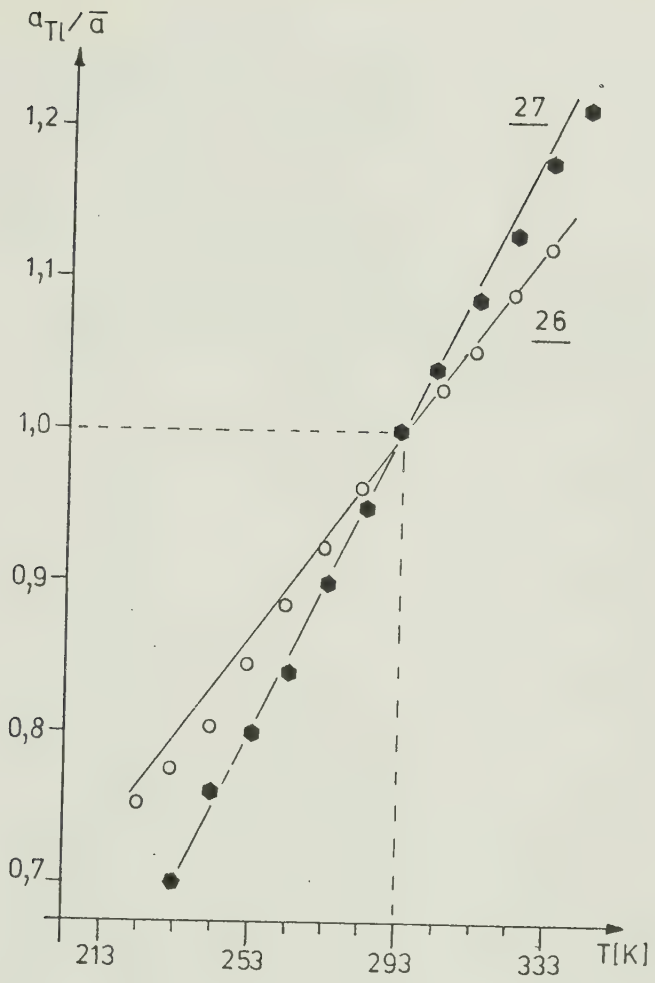
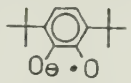
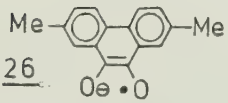
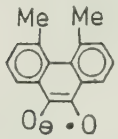
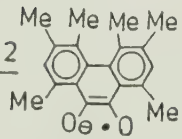
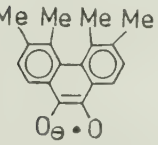


Abb. 14: Reduzierte Thalliumkopplungen von Diphenylthallium-Komplexe aus 26 und 27 in Abhängigkeit der Temperatur (LM : Pyridin).
$\bar{a}$: Thalliumkopplung bei 293 K.

ESR-Untersuchungen bei variablen Meßtemperaturen waren wegen der geringen Substanzmengen nur bei den Semichinonen aus 26 und 27 möglich. In Abb. 14 sind die reduzierten Kopplungen ($a_{Tl}^{T} : a_{Tl}^{293\ K}$)in Abhängigkeit von der Meßtemperatur dargestellt. Die nach vorstehendem Modell stärker solvatisierte Spezies 27 zeigt eine deutlich größere Steigung als 26. Die Zahlenwerte sind in Tab. 9 angegeben. Damit in Übereinstimmung befinden sich auch die Daten, die für unterschiedlich solvatisierte Ionenpaare aus I und V im Rahmen dieser Arbeit gemessen wurden.

Tabelle 9: Sterischer Einfluß der Substituenten im Radikalanion auf die Thalliumkopplung des Ionenpaares. (Diphenylthalliumkomplexe in Pyridin).

Semichinon	a_{Tl} (RT,[G])	$\frac{d\|a\|}{dT}$ [mG/Grad]	$\frac{da}{dT \cdot a_{(RT)}}$ [% /Grad]
V 	20,00	32,5	0,16
I	11,72	40,0	0,34
26 	- 7,82	26,6	0,34
27 	- 5,15	23,3	0,45
32 	- 8,75	———	———
30 	- 4,89	———	———

4.4 4,7-PHENANTHROLIN-5,6-SEMICHINON

Die Derivate der Phenanthrolin-Gruppe zeigen in vivo amoebizide Wirkungen. Von den drei Isomeren ist das 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon (hier als 1,8-Phenanthrolin-9,10-chinon bezeichnet) am wirksamsten; die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei dieser Verbindung wurde erläutert (62).

Das Radikalanion von 36 konnte durch elektrolytische Reduktion aus dem Chinon erzeugt werden. Das erhaltene ESR-Spektrum zeigte jedoch eine unbefriedigende Auflösung (63). In dieser Arbeit wurde das Chinon 36 durch eine chemische Reduktion mit KOH/D-Glukose in methanolischer Lösung in die entsprechende paramagnetische Verbindung überführt. Das instabile Primärradikal konnte ESR-spektroskopisch untersucht werden (ESR-Spektrum siehe Abb.15). Mit Hilfe der ENDOR-TRIPLE-Resonanzexperimente und der Simulation des ESR-Spektrums lassen sich alle erwarteten Kopplungskonstanten ermitteln. Die Protonenkopplungen im Semichinon 36 sind vergleichbar mit denen des Phenanthrensemichinons 25.

Eine Komplexbildung des Radikals 36 mit dem Diarylthalliumgegenion konnte nicht beobachtet werden, da das ESR-Spektrum der mit Thalliumverbindung versetzten Probe keine Metallaufspaltung zeigte. Die ermittelten ESR-spektroskopischen Daten des Semichinons 36 befinden sich in Tabelle 7 (Kap.4.1,S.77), wobei die Bezifferung der Zuordnung nicht dem Trivialnamen entspricht, sondern in Analogie zum Phenanthrensemichinon 25 erfolgte.

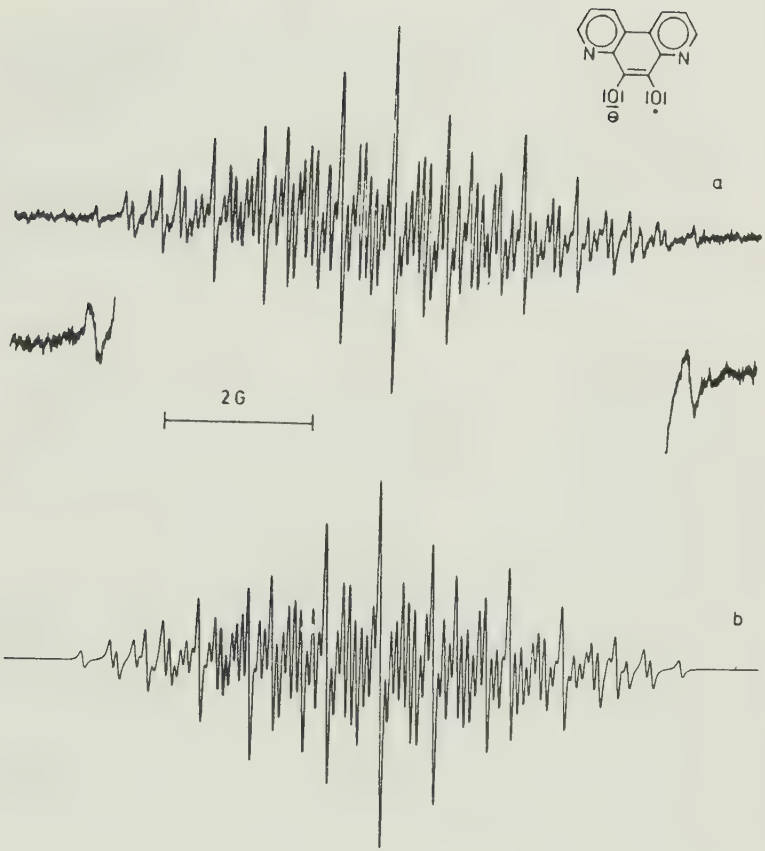


Abb. 15: ESR-Spektren des aus 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon 36 gebildeten Primärradikals (KOH/Methanol)
a: experimentell; b: simuliert

5. ESR-UNTERSUCHUNGEN DER SEKUNDÄRRADIKALE

Im Zuge der in dieser Arbeit druchgeführten ESR-Untersuchungen paramagnetischer Ionenpaare aus Brenzcatechinderivaten wurde in vielen Fällen neben dem gewünschten Primärradikal noch andere paramagnetische Spezies beobachtet. Das Auftreten der Sekundärradikale verursacht Mischspektren und erschwert damit die Interpretation des ESR-Spektrums vom Primärradikal. Um das gewünschte Primärradikal erfolgreich untersuchen zu können, sind entsprechende Kenntnisse über die Folgeprodukte Voraussetzung.

In folgenden Beispielen konnten die Sekundärradikale rein erhalten und ESR-spektroskopisch untersucht werden. Anhand der ESR-Daten lassen sich die Molekülstrukturen der Sekundärradikale ableiten, die auf die möglichen Reaktionswege der Brenzcatechine bei der Oxidation hinweisen.

Die in diesem Kapitel behandelten Sekundärradikale entstehen aus fünf verschiedenen Reaktionstypen; wobei den Reaktionen I-IV (Schema 4) eine Oxidation der Ausgangsverbindung als ersten Reaktionsschritt gemeinsam haben:

I) Der nucleophile Angriff des alkoholischen Lösungsmittels, wobei die Seitenkette des Brenzcatechinsubstrats erhalten bleibt.

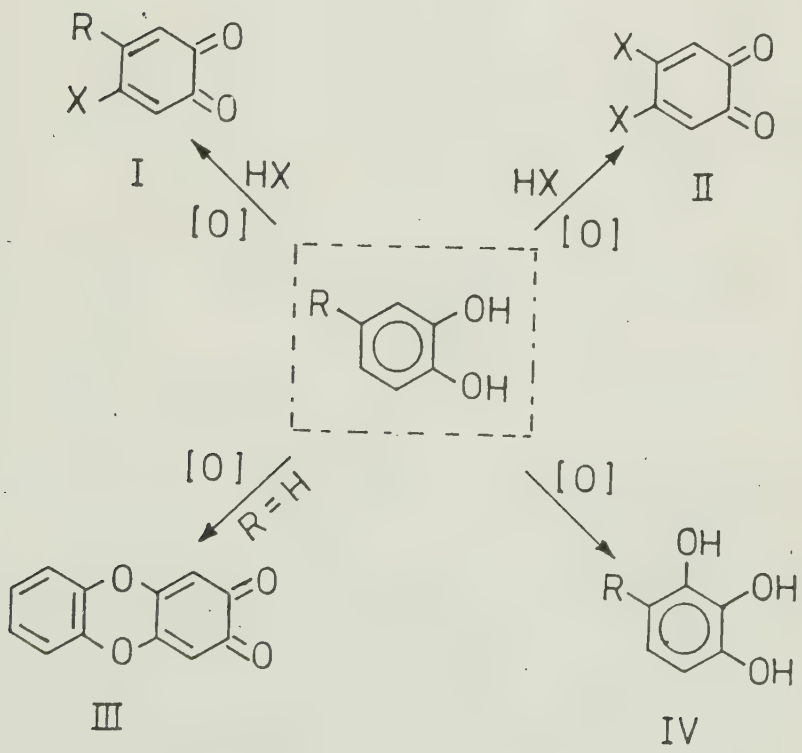
II) Die Reaktion des Brenzcatechinderivats mit Nucleophilen unter Abspaltung der Seitenkette. Als nucleophile Reagenzien können Dimethylamin oder das Lösungsmittel Äthanol fungieren.

III) Die Dimerisierung des unsubstituierten Brenzcatechins zum Dioxin.

IV) Die Oxidation der 3,4-Dihydroxymandelsäure zur Trihydroxy-Verbindung.

V) Die Ringverengung des Phenanthrolinchinons durch eine Umlagerungsreaktion zum Diazafluorenon.

SCHEMA 4



5.1 S_N-REAKTION UNTER ERHALTUNG DER SEITENKETTE

Für die Versuche einer intramolekularen Ringschlußreaktion mit dem Oxidationsmittel Diphenylselenoxid in ethanolischer Lösung wurden Dopamin und N-Acetyl-Dopamin 2 als Ausgangsverbindungen eingesetzt. Nach kurzer Zeit konnten ESR-Spektren aufgenommen werden die auf das Vorhandensein mehrerer paramagnetischer Spezies hindeuteten. Mit fortschreitender Reaktionszeit (ca. 4 Stunden) verschwinden weitgehend die Signale des Semichinons aus dem Ausgangsprodukt, es bleibt ein ziemlich reines ESR-Spektrum mit 15 Linien übrig (Abb.16). Wegen der HFS und der Gesamtlänge des Spektrums konnte dieses mit dem Primärsemichinon (vgl. Tab. 1, Kap. 2.1.1) nicht in Einklang gebracht werden. Die Vermutung, daß es sich um das Radikal des bizyklischen Aminochroms handeln könnte, konnte wegen der fehlenden Stickstoffkopplung nicht bestätigt werden.

Mit Hilfe der Simulation des ESR-Spektrums vom Sekundärradikal wurden außer zwei kleinen Aromaten-Protonenkopplungen und den Kopplungen der Methylenprotonen, die mit denjenigen des Primärradikals vergleichbar sind, noch zwei weitere äquivalente Protonenkopplungen von 1,41 G gefunden. Die größte Kopplungskonstante von 3,75 G des Aromatenprotons in Position 5 des Primärradikals 2 fehlt dagegen im ESR-Spektrum des Sekundärradikals. Durch diese Hinweise läßt sich vermuten, daß es sich um das 5-Ethoxy-dopamin-1,2-semichinon bzw. das 5-Ethoxy-N-acetyl-dopamin-1,2-semichinon 39 handeln könnte. Die Erklärung dafür liegt in der Annahme, daß das Ausgangsprodukt mit dem nucleophilen Lösungsmittel Ethanol gemäß dem Reaktionsschema 1 (siehe Kap. 3.1) reagiert.
Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, daß das ESR-Spektrum des Sekundärradikals 39 bei demselben Experiment im Lösungsmittel THF nicht erhalten werden konnte.

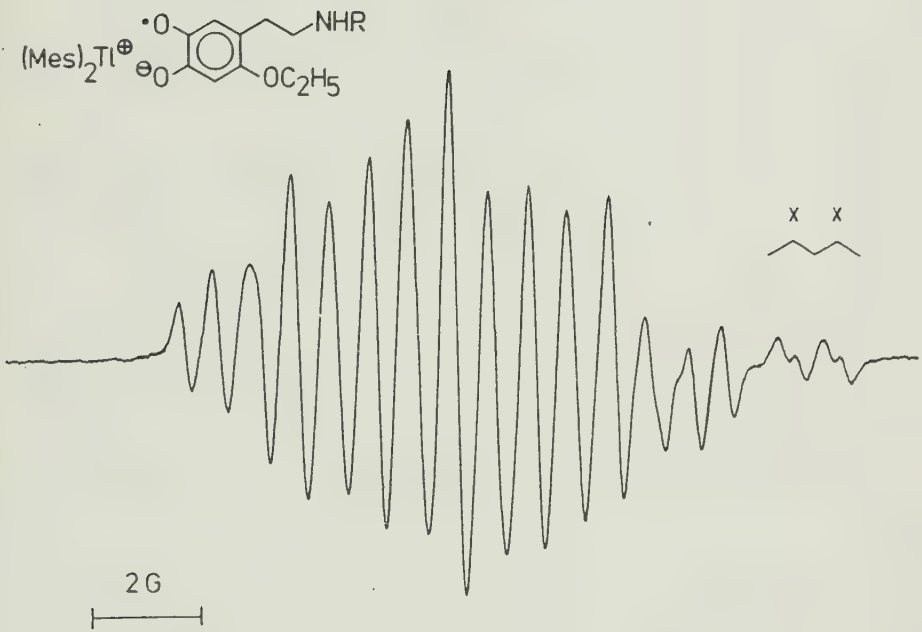
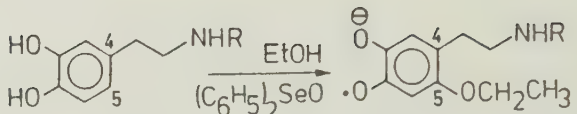


Abb. 16 : ESR-Spektrum des Sekundärradikals 39 aus N-Acetyl-dopamin 2 (Mes_2TlOH / Ethanol / RT). hf-Teil ; X : ESR-Signal des Primärradikals 2.

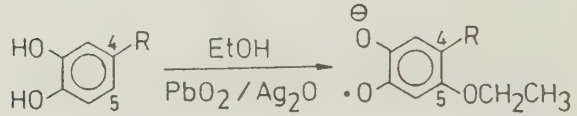
SCHEMA 5



R = H Dopamin

R = $COCH_3$ = 2

39



R = CH_3 = 37

R = C_2H_5 = 38

Abgesehen davon, daß bei der Reaktion mit Äthanol das Sekundärradikal aus N-Acetyl-dopamin leichter entsteht als das aus Dopamin, sind die ESR-Spektren der beiden Sekundärradikale identisch. Aufgrund der ESR-Daten konnte hier nicht festgestellt werden, ob eine Abspaltung der endständigen Carbonsäureamidgruppe des N-Acetyl-dopamins bei der Bildung des Sekundärradikals zustande kam. Bereits eine Änderung des N-Substituenten im Dopamin zeigte keine Einflüsse auf die ESR-Parameter (siehe Tab. 1, Kap. 2.1.1).

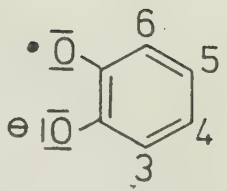
Bei der basenkatalysierten Alkoholaddition an in situ erzeugtem o-Benzosemichinon und 4-Methyl-o-benzosemichinon werden

die entsprechenden Alkoxy-o-chinone erhalten. Die NMR-Spektren (64) und ESR-Spektren (2,14) sind strukturbeweisend und schließen zur Diskussion gestellte dimere Strukturen aus. Zur Überprüfung der Radikalstruktur des aus Dopamin bzw. aus N-Acetyl-dopamin entstehenden Sekundärradikals 39 werden 4-Methyl-brenzcatechin und 4-Ethyl-brenzcatechin 5 mit Bleidioxid bzw. Silberoxid in ethanolischer Lösung oxidiert und ESR-spektroskopisch untersucht (Schema 5).Die Zuordnung der Protonenkopplungen für die Ethoxy-o-benzosemichinone 37 und 38 ist damit gesichert. Durch den Vergleich der Kopplungsparameter zwischen 38 und 39 werden die Radikalstruktur und die Zuordnung der Kopplungskonstanten im Sekundärradikal 39 bestätigt (siehe Tab. 10).

Die Bildung des 4-Methyl-5-ethoxy-o-benzosemichinons 37 könnte eine Konkurrenzreaktion zu der Additionsreaktion des Diethylamins an in situ erzeugtem 4-Methyl-o-benzosemichinon werden. Bei dem Experiment zur Darstellung des 4-Methyl-5-diethylamino-1,2-benzosemichinons analog der Reaktion im Schema 2 (Kap. 3.2) wurden nur Mischspektren erhalten, die auf die gleichzeitige Anwesenheit des Sekundärradikals 37 hinweisen.

Die ESR-Daten der gefundenen Ethoxy-o-benzosemichinone befinden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: ESR-Daten der in äthanolischer Lösung enstehenden Sekundärradikale. RT; Angaben in Gauß-Einheit.
a) : ENDOR-Daten.



Radikalanion	R_2TlOH R=	a_{Tl}	a_H (3)	a_H (6)	a_H (7)	a_H (8)	a_H (X)	ΔH (hf)	g= 2,00...	Bem.
37 : 4-CH_3[7] 5-OCH_2[8]-CH_3[X]	Mes	18,00	0,55	0,55	4,50 (3x)	1,50 (2x)	0,10[a]	0,25	292	
38 : 4-CH_3[7] 5-OCH_2[8]-CH_3	C_6H_5	9,70	0,57	0,57	3,78 (3x)	1,46 (2x)	----	0,23	339	
39 : 4-CH_2[7]-CH_2NH_2 5-OCH_2[8]-CH_3	Mes	17,80	0,63	0,63	2,89 (2x)	1,41 (2x)	----	0,27	309	
40 : 4-OCH_2[7]-CH_3[X] 5-OCH_2[8]-CH_3[X]	Mes	15,50	+0,45	+0,45	+1,40 (2x)	+1,40 (2x)	-0,09[a]	----	----	

5.2 S_N-REAKTION UNTER ABSPALTUNG DER SEITENKETTE

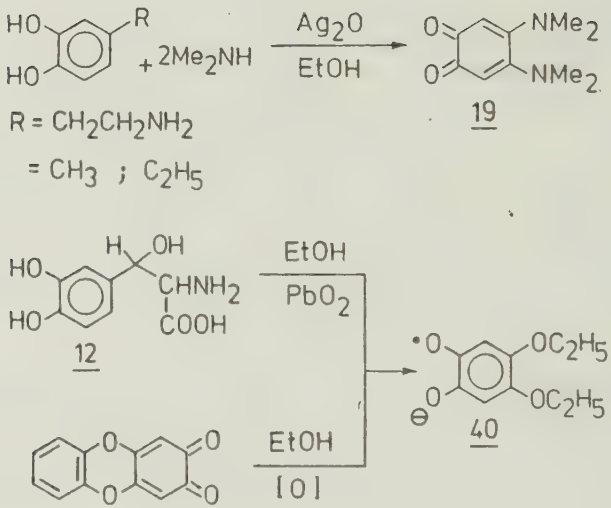
Beim Versuch zur Darstellung des 5-Dimethylamino-dopamin aus Dopamin und Dimethylamin in Ethanol durch Zusatz von Silberoxid als Oxidationsmittel entstehen mehrere paramagnetische Produkte nebeneinander. Wenn die Probe nach Tagen mit KOH/D-Glukose reduziert wird, konnte das einheitliche ESR-Spektrum eines Sekundärradikals erhalten werden, das mit dem des 4,5-Bis-dimethylamino-1,2-benzosemichinons 19 identisch ist. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß zwei Diethylamin-Molekel an das in situ erzeugte Benzochinonsystem angelagert sind. Die Struktur des Sekundärradikals 19 weist auf die durch die Reaktion mit dem Nucleophil hervorgerufene Abspaltung der Seitenkette im Dopaminmolekül hin.

Um diese Reaktion nachzuprüfen, wurden 4-Methyl-brenzcatechin und 4-Ethyl-brenzcatechin anstelle des Dopamins umgesetzt. Bei diesen Experimenten entsteht auch nur ein einziges Semichinon von 19, sodaß unabhängig von der Art der Seitenkette diese eliminiert wird (siehe Schema 6).

Die S_N-Reaktion des Dimethylamins an substituierte, in situ erzeugte Chinone unter milder Oxidation (mit Luftsauerstoff) führt zum Mono-Dimethylamino-Produkt, dessen intermediär entstehende Radikale in Kapitel 3.2.1 beschrieben worden sind. Mit stärkerem Oxidationsmittel (Ag_2O) oder bei längerer Reaktionszeit (für 4-Ethyl-brenzcatechin) werden die Mono-Produkte weiter zum Bis-Dimethylamino-o-benzosemichinon unter Abspaltung der Seitenkette reagieren (siehe Schema 6).

Analoge S_N-Reaktionen des Lösungsmittels Ethanol unter Abspaltung der Seitenkette bzw. der Substituenten konnten auch beim D,L-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin 12 und beim (Dibenzo-1,4-dioxin)-2,3-chinon gefunden werden. Das erhaltene Folgeprodukt in diesem Fall ist das 4,5-Diethoxy-1,2-benzosemichinon 40 (Schema 6; ESR-Daten siehe Tab.10)

SCHEMA 6

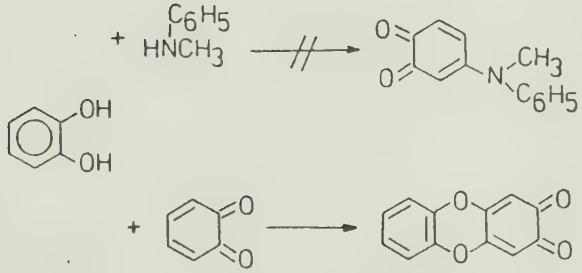


Das ESR-Spektrum des Folgeradikals40 ist identisch mit dem des Folgeprodukts aus o-Benzosemichinon in äthanolischem Lösungsmittel (14).

Im Lösungsmittel Äthanol ist eine Umlagerung des 4,5-Dialkoxy-1,2-benzosemichinons in das 2,5-Dialkoxy-1,4-benzosemichinon unter saurer Katalyse möglich (64). Das para-Chinon als Folgeprodukt kann unter der säurefreien Bedingungen der Experimente, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurden, nicht angenommen werden.

5.3. DIMERISIERUNG

Im Zuge der Studien über Reaktionen der sekundären Amine wurde N-Methyl-anilin mit Brenzcatechin und Diphenylselenoxid als Oxidationsmittel in Äthanol umgesetzt. Nach ca. 30 Minuten Reaktionzeit scheiden aus der Lösung rotbraune Kristalle aus. Das isolierte Produkt schmilzt bei 260°C und zeigt im ^{1}H-NMR-Spektrum nur Aromatenprotonen. Diese physikalischen Daten gehören offensichtlich nicht zum 4-(N-Methyl-anilino)-o-chinon. Die ESR-spektroskopischen Daten des erhaltenen Produkts sind identisch mit den Literaturdaten (14, 65) für das (Dibenzo-1,4-dioxin)-2,3-semichinon. Die Dimerisierung des Ausgangsprodukts zum Dioxin kam zustande durch Oxidation von Brenzcatechin wobei dasselbe Substrat sowohl als Chinon als auch als Nucleophil dient.



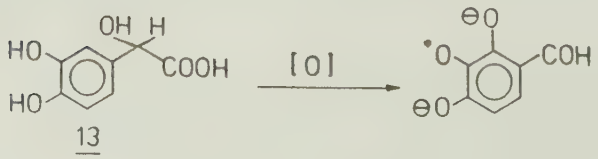
5.4 SEKUNDÄRRADIKAL AUS 3,4-DIHYDROXYMANDELSÄURE

Das Primärradikal von 3,4-Dihydroxymandelsäure 13 konnte im Lösungsmittelgemisch Pyridin/Triethylamin erzeugt werden (Kap. 2.2). In anderen Lösungsmitteln wurden oft Mischspektren erhalten, die nicht interpretierbar waren. Wird die Verbindung 13 mit Silberdioxid in Pyridin oxidiert läßt sich ein einfaches ESR-Spektrum registrieren, das sich ohne weiteres interpretieren läßt. Für das z.B. mit Dimesitylthalliumhydroxid gebildete Komplex-Ionenpaar wurden folgende Daten ermittelt:

$a_{H(5)}$ = 0,75 G; a_{Tl} = 14,80 G

$a_{H(6)}$ = 4,25 G; a_{Tl} = 15,10 G

Diese Kopplungskonstanten sind keineswegs dem Primärradikal 13 zuzuordnen. Die ESR-Daten des Folgeradikals deuten mehr den 1/2-Komplex des aus einem asymmetrisch substituierten Pyrogallol entstehenden Tripelions hin (7). Vermutlich handelt es sich um das Pyrogallol-4-carbaldehyd-semichinon, das auch bei der Oxidation des 3,4-Dihydroxybenzaldehyds als Sekundärradikal erhalten wird (66).



13

5.5. SEKUNDÄRRADIKAL AUS 4,7-PHENANTHROLIN-5,6-CHINON

Bei der Reduktion des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons mit KOH/D-Glucose in Äthanol entsteht zunächst das Primärradikal 36 (Kap. 4.4), das durch die grüne Farbe der Probenlösung deutlich wird. Die mit der Zeit sich gelb-orange verfärbende Probe zeigt ein ESR-Spektrum, das länger als das ESR-Spektrum des Primärradikals ist, wie der Vergleich zwischen Abb. 16 und Abb.17 zeigt. Mit Hilfe der ENDOR-TRIPLE-Resonanzxperimente und der Simulation des ESR-Spektrums wurden folgende Daten für das Sekundärradikal ermittelt, wobei die Zuordnung der Kopplungskonstanten und die Struktur dieses Semichinons noch unsicher sind.

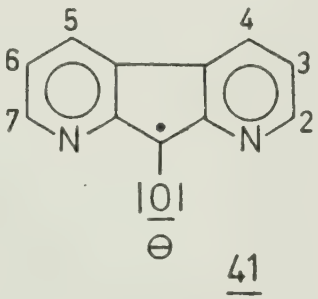
$a_{H(4,5)}$ = +0,61 G

$a_{H(2,7)}$ = +0,67 G

$a_{H(3,6)}$ = -3,17 G

a_N = 1,60 G (2x)

g-Faktor = 2,00374



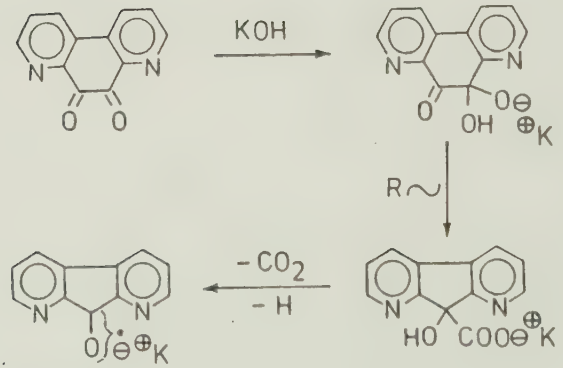
41

Anhand der sehr unterschiedlichen g-Faktoren und Kopplungsgrößen kann keine Analogie zwischen der Struktur des Sekundärradikals und dem Phenanthrolinsystem angenommen werden. Es handelt sich wahrscheinlich um das 1,8-Diazafluorenyl-9-Radikalanion 41 des 1,8-Diazafluorenons, das aus dem Phenanthrolinchinon durch eine Benzilsäure-Umlagerung im alkalischen Medium und eine anschließende Decarboxylierung entstehen könnte.

Die Umlagerung des Phenanthrolinchinons in das Diazafluorenon wurde in der Literatur (67) beschrieben. Die Reaktion verläuft

unter relativ milden Bedingungen (10%-ige NaOH-Lösung, 70°C), damit wird die für das Sekundärradikal 41 getroffene Annahme gestützt.

Die berechneten Werte für Kopplungskonstanten und Spindichten des 1,8-Diazafluorenyl-9-Radikalanions 41 nach der HÜCKEL- und der McLACHLAN-Methode sind bekannt (68). Ein Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten Daten mit den Literaturdaten (68) erscheint wenig sinnvoll, da in der zitierten Literatur keine experimentellen Werte angegeben sind. Zudem besteht eine starke Abweichung zwischen den nach den oben genannten Methoden berechneten Werten.



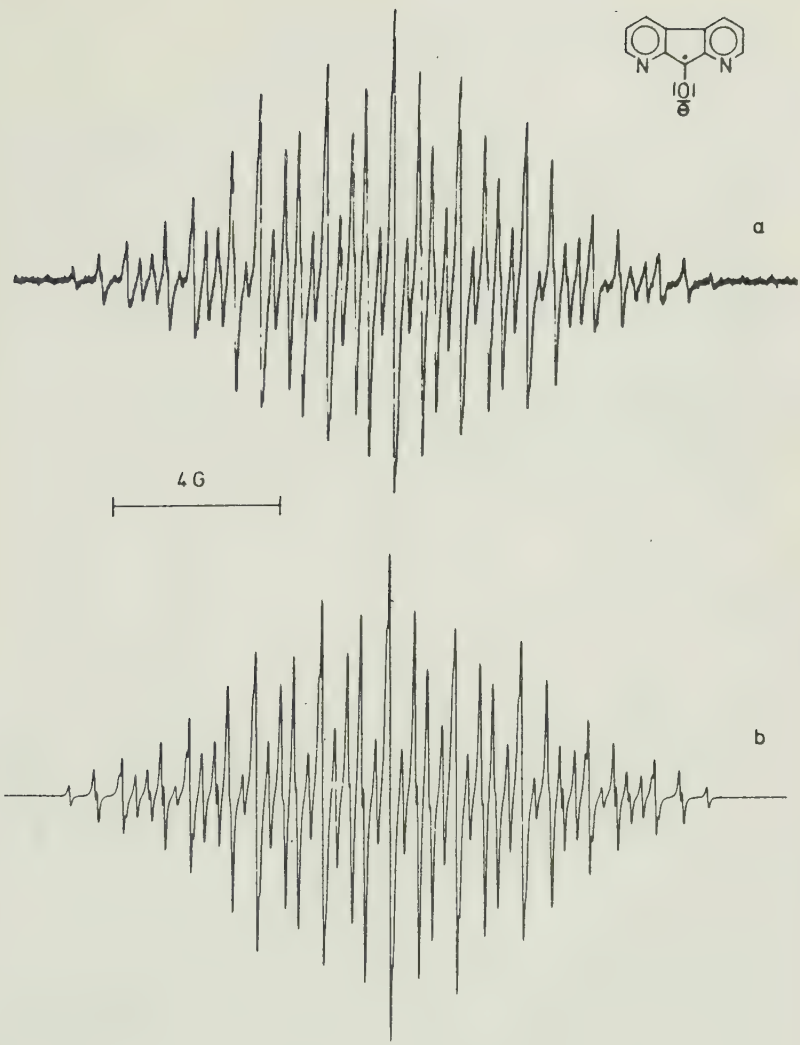
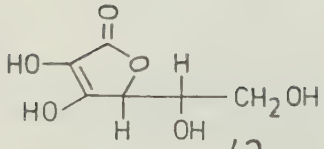


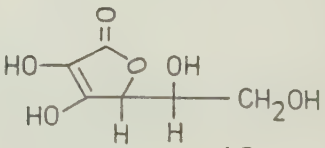
Abb. 17: ESR-Spektren des aus Chinon 36 gebildeten Sekundärradikals 41 (KOH/Methanol).
a: experimentell ; b: simuliert.

6. ESR-UNTERSUCHUNGEN DER SEMITRIONE

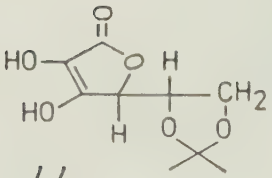
Das in dieser Arbeit behandelte Thema beschäftigt sich hauptsächlich mit dem o-Benzosemichinonsystem. Es gibt jedoch eine dem Brenzcatechin naheliegende Furan-2-on-Verbindungsklasse mit der Endiolgruppe, die auch über die bifunktionellen Sauerstoffliganden mit Diorganylthalliumhydroxid paramagnetische Komplex-Ionenpaare bilden kann. Wegen ihrer vielfältigen Rollen im Stoffwechsel werden in diesem Kapitel L-(+)-Ascorbinsäure 42, D-Isoascorbinsäure 43, deren Derivate 5,6-Isopropyliden-L-ascorbinsäure 44 und Ascorbylpalmitat (6-O-Palmitoyl-L-ascorbinsäure) 45 ESR-spektroskopisch untersucht. Die ermittelten ESR-Daten befinden sich in Tabelle 11.



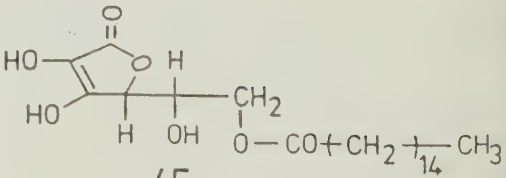
42



43



44



45

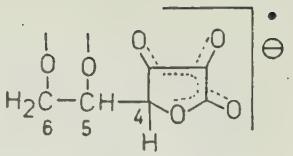


Tabelle 11: ESR-Daten der Ascorbinsäure-Derivate

Angaben in Gauß ; R^* = (+)-2-Methyl-butyl.

a) : ENDOR-Daten

b) : willkürliche Zuordnung

c) : Zuordnung anhand des Temperaturverhaltens.

Radikalanion aus	R_2TlOH R=	LM	a_{Tl}	a^1_H (4)	a^1_H b) (5)	a^1_H b) (6)	ΔH	g= 2,00...	Bem.
Ascorbinsäure	C_6H_5	Py	9,95	2,10	0,25	0,25	0,15	512	
42	C_6H_5	Py/HMPT	----	+2,20	+0,32	-0,17	----	----	a)
	Mes	Py	6,50	2,40	0,27	0,27	0,15	505	(46)
	R^*	Py	2,62	1,95	0,25	0,25	0,15	513	
Isoascorbinsäure	Mes	Py	6,15	2,45	0,25	0,25	0,15	502	(46)
43	R^*	Py	2,20	2,20	----	----	0,55	522	

5,6-Isopropyliden-ascorbinsäure 44	C_6H_5	Py	9,30	2,15	----	----	0,40	507	
Ascorbylpalmitat 45	C_6H_5	Py	10,00	2,00[a]	0,18[a]	0,18[a]	0,25	559	
	C_6H_5	Tol	8,00[c]	1,10[c]	----	----	0,30	505	a_{Tl}[c] = 9,45
	C_6H_5	CH_2Cl_2	8,10	1,10	0,15	0,15	0,14	505	a_{Tl} = 8,90
	Mes	Tol	4,45[c]	3,50[c]	0,13[a]	0,13[a]	0,40	508	
	Mes	CH_2Cl_2	4,42	+3,25[a]	+0,13[a]	0,13[a]	0,08	517	

Die ESR-Spektren von Ascorbinsäureradikal-Diorganothalliumkomplexen im nicht-wäßriger Lösung zeigen außer der Thalliumaufspaltung noch ein Doublett eines schlecht aufgelösten Tripletts. Aus dem ENDOR-Spektrum (Abb.18) lassen sich drei Protonenkopplungen ermitteln, wobei die zwei größeren Kopplungen gleiches Vorzeichen (positiv) haben. Die Protonenkopplung $a_{H(4)}$ entsteht über einen Hyperkonjugationsmechanismus aus der angenommenen positiven Spindichte am benachbarten C-Atom. Tabelle 11 getroffene Zuordnung für $a_{H(C4)}$ beruht auf dem relativen Vorzeichen dieser Kopplungskonstante. Die Zuordnung für die beiden kleineren Protonenkopplungen ist unsicher, jedoch deuten die unterschiedlichen Vorzeichen dieser Kopplungen auf die Protonen in Position 5 und 6.

Der im Vergleich zum o-Benzosemichinon relativ größere g-Faktor des Ascorbinsäureradikal-Diorganothallium-Ionenpaars kann auf eine Delokalisierung des Spins auf die vier O-Atome im Ring, deren Spin-Bahn-Kopplungskonstante relativ groß ist, zurückgeführt werden.
Ascorbinsäure 42 und Isoascorbinsäure 43 sind Diastereomere. Sie unterscheiden sich in ihren ESR-Parametern, insbesondere wenn ein chirales Thalliumkation zur Komplexierung eingesetzt wird (46).

Während $a_{H(4)}$ vom Radikal aus 5,6-Isopropyliden-ascorbinsäure 44 mit dem des Radikal aus 42vergleichbar ist (ca. 2G), variiert das $a_{H(4)}$ vom Radikal aus Ascorbylpalmitat 45 von 1,1G - 3,5G je nach Lösungsmittel und Kation.

Das Diphenylthalliumkomplex vom Radikal aus 45 in Toluol und in Methylenchlorid zeigen außer den üblichen Protonenkopplungen noch zwei zusätzliche Aufspaltungen der Größenordnung von 8G - 10G, die durch ENDOR-Experimente nicht als Protonenkopplungen bestätigt werden können. Wegen des ähnlichen Betrags und des ähnlichen Temperaturverhalten von a_{Tl} im vergleichbaren Komplex aus Ascorbinsäure 42 wurden diese Kopplungen zwei Thalliumkernen zugeordnet .

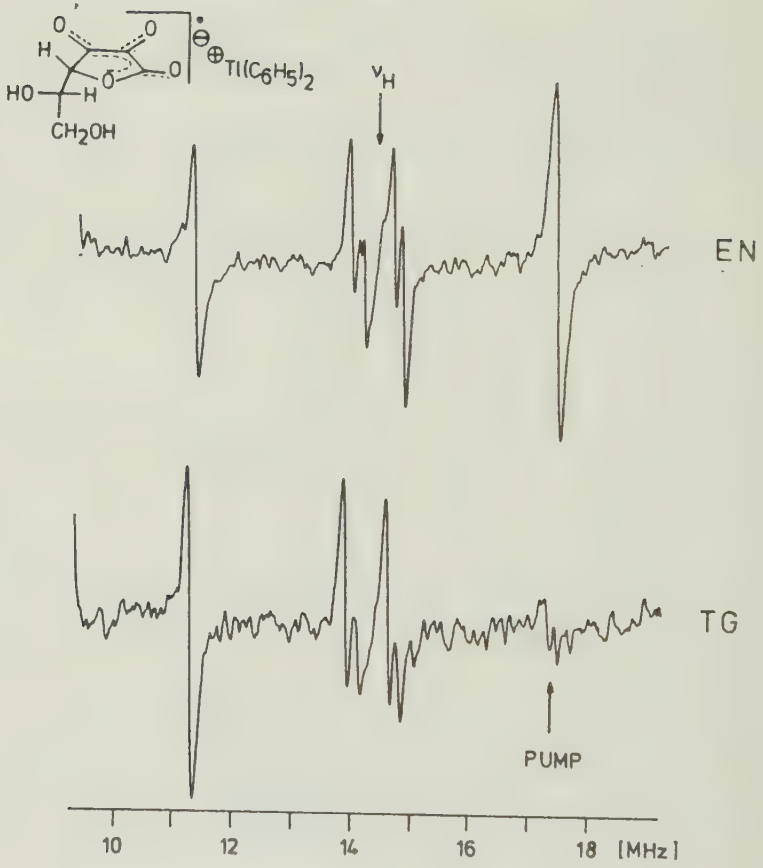


Abb. 18: ENDOR- und TRIPLE-Spektrum des Radikalkomplexes aus L-(+)-Ascorbinsäure und Diphenylthalliumhydroxid. (Py/HMPT ; 294K ; 40mW ; 500W ; 50kHz).

Sie treten nur in Lösungsmitteln geringer Donorstärke z.B. Toluol, Methylenchlorid mit einem relativ kleineren Kation wie im Diphenylthalliumkomplex von 45 auf. Dagegen werden sie in Lösungsmitteln größerer Donorstärke wie z.B. Pyridin oder mit einem relativ größeren Kation (Mes_2Tl^+) nicht beobachtet. Diese Tatsache ist auf den Lösungsmitteleffekt zurückzuführen. Die Bis-Diorganothalliumkomplexe sind bei Radikal aus 42 nicht beobachbar, weil diese Verbindung nur in Lösungsmitteln wie Pyridin oder HMPT gut löslich sind.

Beim Vergleich des Ascorbinsäuresemitrion-Systems mit dem o-Benzosemichinon-System wurden folgende Unterschiede festgestellt:

1) Die Diorganothalliumkomplexe von Radikalen aus Ascorbinsäure und ihrer Derivaten zeigen eine Abnahme des Betrags der Thalliumkopplung bei

   a) Zunahme der Meßtemperatur (46),
   b) Abnahme der Donorstärke des Lösungsmittels (Tab.11),
   c) Zuname der Größe des Kations (Tab.11).

Demgegenüber nimmt der Betrag der Thalliumkopplung von o-Benzosemichinon-Diorganothalliumkomplexen bei der Variationen a) - c) zu (Tab.8 ; (14)).

2) Unterschiedliche Beziehung zwischen g-Faktor und Thalliumkopplung bei verschiedenen Temperaturen (Abb.19).

3) Die Thalliumaufspaltung verursacht öfters Linienverbreiterung im hf-Komponent des ESR-Spektrums vom Ascorbinsäureradikal-Diorganothallium-Ionenpaar. Dagegen wurde bei o-Benzosemichinon-System eine größere Linienbreite im lf-Komponent beobachtet.

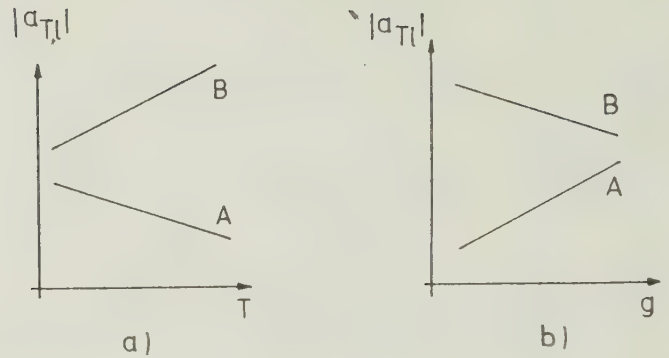


Abb. 19: Qualitativ wiedergegebene Diagramme :
a) Korrelation von Thalliumkopplung und Temperatur.
b) Korrelation von Thalliumkopplung und g-Faktor bei variabler Temperatur.
A : Ascorbinsäureradikal-Diorganothalliumkomplex.
B : o-Benzosemichinon-Diorganothalliumkomplex.

Im Fall des o-Benzosemichinon-Diorganothalliumkomplex rufen die Variation a) - c) eine Verminderung der Solvatation hervor, und damit eine Zunahme des Betrags von a_{Tl} infolge des kleineren Ionenabstands.

Da das Verhalten des Betrags von a_{Tl} beim Ascorbinsäure-Systém entgegengesetzt ist, wird für dieses Ionenpaar ein anderer Aufspaltungmechanismus und damit eine unterschiedliche Ionenpaarstruktur angenommen.

Das Verhalten von a_{Tl} könnte beim Ascorbinsäure-System mit dem Modell eines π-Komplexes und damit einer positiven Spindichte am Thalliumkern erklärt werden.

Eine positive Spindichte und somit eine positive Thalliumkopplung ist dann zu erwarten, wenn die mit kovalentem Anteil hybridisierten Orbitale des Metallkations mit dem π-Molekülorbital des freien Elektrons überlappt. Der Betrag der Metallaufspaltung ist durch das Überlappungsintergral bestimmt. Die Kopplung verschwindet somit, wenn das Kation sich in der Knotenebene des π-Systems befindet. Folgendes Diagramm zeigt näherungsweise die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des freien Elektrons in einem bestimmten Abstand (r) vom Kern, wobei R der radiale Anteil der Wellenfunktion beschreibt.

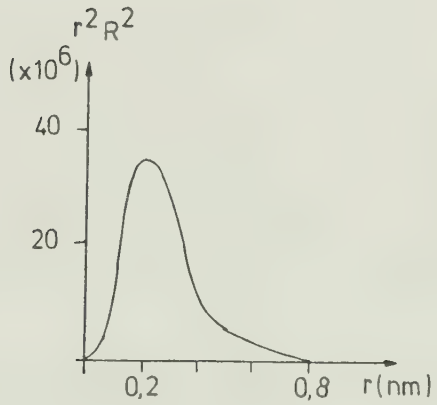


Abb. 20 : Radiale Verteilungsfuktion, durch die die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, mit der sich das Elektron in einem bestimmten Abstand vom Kern befindet (2p-Orbital) (84).

Unter der Annahme des π-Komplex-Modells ist die Abnahme vom Betrag des a_{Tl} mit einer Verkleinerung des Überlappungsintegrals, die durch die Verminderung des Ionenpaarabstands hervorgerufen wird (linker absteigender Ast der Kurve). In diesem Fall ist ein Ionenpaarabstand von der Größenordnung kleiner als 0,2nm zu erwarten.

Das negative Temperaturverhalten von a_{Tl} kann auch mit einem zweiten Modell in Anlehnung an das o-Benzosemichinon - Alkalimetall-Ionenpaar interpretiert werden. Dieses Modell beruht auf einem gemischten Aufspaltungsmechanismus (π-Komplex und π-σ-Spinpolarisation).

CORVAJA et al (47) haben bei ESR-Untersuchungen am o-Benzosemichinon-Natrium-Ionenpaar eine negative Temperaturabhängigkeit der Natriumaufspaltung gefunden, die in Anlehnung an Literaturergebnisse als negative Kopplung und daher eine negative Spindichte am Kern interpretiert wurde.
Die theoretische Berechnung von a_{Na} als Funktion des Ionenpaarabstands zeigt folgendes Ergebnis:

Bei einer Verminderung des Ionenpaarabstands durchläuft die Natriumaufspaltung einen Minimum ihres Betrags (negatives a_{Na}).

Die experimentell gefundene Abnahme des Betrags von a_{Na} bei steigender Temperatur wurde von den Autoren unter der Annahme eines Ionenpaarabstands, der kleiner als 0,2nm ist, interpretiert. dies gilt auch für den Fall, wenn das Kation sich in der Knotenebene befindet.

Die obengenannten Modelle führen zu der Annahme eines relativ kleinen Ionenpaarabstand im Ascorbinsäureradikal-Diorganothalliumkomplex. Eine Aussage über die Ionenpaarstruktur dieses

Komplexes wäre durch den Vergleich der Thalliumkopplung beim Ascorbinsäureradikal-Diorganothalliumkomplex mit der des o-Benzosemichinon-Systems möglich, bei dem das relative Vorzeichen von a_{Tl} im Rahmen dieser Arbeit als negativ gefunden wurde. jedoch waren TRIPLE-Resonanzexperimente zur Bestimmung des relativen Vorzeichen von a_{Tl} im Diorganothalliumkomplex von Radikalen aus Ascorbinsäure und ihren Derivaten bisher erfolglos.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ergebnis der Untersuchungen in dieser Arbeit ist, daß die Diorganylthallium-Komplexe der Catecholamine und Brenzcatechinderivate charakteristische ESR- und ENDOR-Spektren zeigen. Die ESR-Ergebnisse wurden nach der Auswertung mittels Computersimulation untereinander verglichen. Durch TRIPLE-Resonanzexperimente lassen sich die relativen Vorzeichen der Kopplungskonstanten einiger Schlüsselverbindungen ermitteln. Anhand der Vorzeichen konnte eindeutige Zuordnungen der Kopplungsparameter vorgenommen werden. Die zunächst getroffene Annahme, daß das Vorzeichen der Thalliumaufspaltung sowie der Kopplungen von Ringprotonen negativ seien wurde bestätigt. Die Kopplungsparameter zeigen eine starke Abhängigkeit vom Substituenten im o-Benzosemichinonsystem. Die Kopplung der Methylenprotonen und ihre Temperaturcharakteristik geben Rückschluß auf die Konformation der Seitenkette, wobei gehinderte Rotation bei den untersuchten Brenzcatechinderivaten festgestellt wurde. Die untersuchten Semichinone können aufgrund ihrer ESR-Daten zur Charakterisierung und zum Nachweis der ihnen zugrundeliegenden Brenzcatechine herangezogen werden. Damit sind ESR-spektroskopische Nachweise von Catecholaminen, die als Wirkstoffe in Arzneimittelzubereitungen vorliegen, leicht und problemlos durchzuführen.

Die Anlagerungsreaktion von Dimethylamin an Brenzcatechinderivate mit anschließender Oxidation wurde bei einigen Modellverbindungen durchgeführt. Die intermediär entstehenden paramagnetischen Produkte wurden ESR-spektroskopisch untersucht. Anhand der Kopplungskonstanten und ihrer Vorzeichen konnten die Strukturen der Dimethylamino-o-Benzosemichinone sichergestellt werden, wobei der Dimethylamino-Substituent eine Neuverteilung der Elektronendichte im o-Benzosemichinonteil bewirkt.

Das Dimethylamin zeigt dabei eine größere nucleophile Reaktivität als Ethanol und ist fähig, die Seitenkette der alkylsubstituierten Brenzcatechine zu substituieren. Mit den erzielten Ergebnissen für die monozyklischen, aminosubstituierten o-Benzosemichinone konnte das ESR-Spektrum des bizyklischen Adrenochromsemichinons analysiert werden.

Die bisher unbekannten substituierten Phenanthrensemichinon-Diphenylthalliumkomplexe wurden mittels ESR-, ENDOR-Spektroskopie untersucht. Eine vollständige Interpretation der ESR-Spektren sowie eine Zuordnung der Kopplungskonstanten erfolgten mittels Simulation des ESR-Spektrums und TRIPLE-Resonanzexperimenten. Die 9,10-Phenanthrensemichinone mit Methylsubstituenten in Position 4 und 5 sind wegen der Atropisomerie chiral. Das Semichinon 32 ausgenommen unterscheiden sich solche verdrillten Semichinone deutlich von den achiralen Phenanthrensemichinonen in der Thalliumkopplung. Das Aufheben der Koplanarität im 9,10-Phenanthrensemichinon bewirkt eine Abnahme des absoluten Betrags der Thalliumkopplung. Dieses Beispiel demonstriert eine Möglichkeit die Änderung der Konfiguration im Phenanthrenchinonsystem mittels ESR-Untersuchungen zu erkennen.

Ascorbinsäure und ihre Derivate bilden unter oxidativen Bedingungen in Gegenwart von Organothallium-Verbindungen ebenfalls persistente paramagnetische Ionenpaare. Die spektralen Parameter, z.B. Temperaturabhängigkeit der Kopplung, Einfluß der Donorstärke des Lösungsmittels, Kationengröße, Linienbreite, Korrelation zwischen g-Faktor und Metallaufspaltung usw. unterscheiden sich grundsätzlich von den Ergebnissen, die bei o-Benzosemichinonen erhalten wurden, sodaß für diese Semitrionen eine andere Ionenpaarstruktur, nämlich die von π -Komplexen wahrscheinlich gemacht werden konnte.

8. AUSBLICK

Isoascorbinsäure ist ein optisch aktives Isomer der Ascorbinsäure, beide verhalten sich zueinander wie Diastereomere. Diorganylthalliumkomplexe dieser Diastereomere unterscheiden sich in den ESR-Parametern, insbesondere mit der Thalliumverbindung, deren Organylsubstituenten optisch aktive Zentren besitzen (46). Diastereomere vom Nitroxylradikal lassen sich sowohl im ENDOR- sowie im ESR-Spektrum beobachten (71). Demgegenüber zeigen Radikale aus Enantiomeren im achiralen Medium identische ESR-Parameter. ESR-HPLC-Untersuchungen an optisch aktiven Radikal-Rheniumcarbonyl-Komplexen (72) führen zu keiner beobachtbaren optischen Auflösung des ESR-Spektrums.

In vielen Fällen lassen sich Enantiomere in Racemform durch Wechselwirkung mit einem optischen Antipoden in diastereomere Komplexe überführen, die mit verschiedenen gängigen Methoden wie z.B. NMR-Spektroskopie und Chromatographie zu erkennen sind (73). Im Zuge der ESR-Untersuchungen an Catecholaminen in dieser Arbeit wurden D,L-Adrenalin und D,L-Isoprenalin mit dem optisch aktiven Bis(S-(+)-2-methyl-butyl)-thalliumhydroxid oder durch Zusatz eines optisch aktiven Hilfmittels wie Lanthan (III)-tris (3-trifluoroacetyl-1R,4R-(+)-camphorat) oder R-(-)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol ESR-spektroskopisch untersucht. Die erwartete Aufspaltung der ESR-Signale oder ENDOR-Signale blieb jedoch aus. Offensichtlich sind durch die diastereomere Komplexierung entstehende Wechselwirkungen nicht ausreichend, um eine beobachtbare Auflösung der ESR-Signale zu erzeugen. Die jüngste ENDOR-Untersuchung am Enantiomerengemisch eines Aroxylradikals in einem optisch aktiven Lösungsmittel (74) zeigt zum ersten Mal, daß Erkennung von Chiralität durch ENDOR-Spektroskopie bei tiefer Temperatur prinzipiell möglich ist.

Wegen ihrer stereospezifischen biologischen Aktivität sind chirale Catecholamine wie Adrenalin und Isoprenalin von besonderem Interesse (75). Es besteht weiterhin Hoffnung für eine Erkennung der Enantiomeren der Verbindungsklasse Catecholamine, wenn solche Enantiomerengemische in geeigneten optisch aktiven Lösungsmitteln ENDOR-spektroskopisch untersucht werden. Es sollte versucht werden, das für eine gute Löslichkeit der Thalliumverbindung häufig verwendete Lösungsmittel Pyridin oder ähnliches durch solche Lösungsmittel zu ersetzen. Diese Lösungsmittel sollten einerseits gute Solvatationseigenschaften zur Spinstabilisierung durch Thalliumkomplexe haben, andererseits sollte das als optisches Isomer eingesetzte Solvens möglichst starke Wechselwirkung durch die Wasserstoffbrückenbildung mit dem Catecholaminradikal bei der diastereomeren Assoziation aufweisen. Für Alkylarylcarbinole wie Catecholamine, wären dann solche optisch aktive Solventien, die eine Aminogruppe besitzen wie z.B. L-Aminosäure-tert.-butylester oder Aminosäurealkohole wie Phenylalaninol, Valinol usw., geeignet (76). In diesem Fall würde vermutlich die Kopplungskonstante des Protons am asymmetrisch substituierten C-Atom des Radikals als empfindlicher Parameter fungieren.

B EXPERIMENTELLER TEIL

1. ALLGEMEINES

1.1. VERWENDETE GERÄTE

ESR:
- Varian E 12 mit 10 kHz bzw. 100 kHz Feldmodulation
- Temperatureinheit V 4540

ENDOR: *)
- Bruker ER 810
- 300 W und 500 W RF-Verstärker, angeschlossen an das Varian E-Line Century Series EPR-Spectrometer
- Datensystem ER 140 der Firma Bruker

---

*)

Für viel Geduld bei der Aufnahme von ENDOR- und TRIPLE-Resonanzspektren danke ich Herrn P. Schuler.

1.2. DURCHFÜHRUNG DER ESR-MESSUNGEN

Die Zubereitung der ESR-Proben wurden für stationäre Messungen wie folgt durchgeführt:

Die Diorganothalliumverbindung und das Brenzcatechin wurden im ungefähren Molverhältnis 2:1 in die der Dielektrizität des Lösungsmittels angepaßte zylindrische ESR-Meßzelle eingefüllt, wobei durch den Überschuß an Thalliumkomponente höhere Radikalkonzentrationen erzeugt und Sekundärreaktionen stark vermindert werden. Nach dem Überschichten mit dem gewünschten Lösungsmittel und Spülung mit Reinststickstoff wurde das Probenröhrchen abgeschmolzen und anschließend sofort vermessen.

Zur Radikalerzeugung der Verbindungsklasse Brenzcatechin wurde meistens die Autoxidation mit dem in Lösung vorhandenen Luftsauerstoff angewendet. Für die leicht oxidierbaren Catecholamine war eine weitgehende Entfernung des Sauerstoffs aus dem Lösungsmittel durch Spülung mit Reinststickstoff vor dem Gebrauch notwendig. Bei einigen anderen müssen Oxidationsmittel wie Bleidioxid, Silberoxid oder Diphenylselenoxid zugesetzt werden um hohe stationäre Radikalkonzentrationen zu erreichen.

Die Entfernung von Sauerstoff aus der Probenlösung erfolgte durch Spülung mit über einem Reinigungsturm gereinigtem Stickstoff. Dadurch war eine Verbesserung der Linienbreite und somit eine bessere Auflösung des Spektrums möglich. Die Dauer der Spülung mit Reinstickstoff richtet sich nach der individuellen Eigenschaft des Radikals.

Die o-Chinone wurden durch Reduktion mit KOH/D-Glukose in die entsprechenden o-Semichinonen übergeführt. Radikale aus 9,10-Phenanthrenchinonderivaten wurden durch Bestrahlung mit

UV-Licht erzeugt. Hohe Radikalkonzentration wurde bei Ascorbinsäure und Isoascorbinsäure auch durch Zugabe der entsprechenden Dehydroverbindungen erreicht. Für einige Messungen im wässrigen Medium wurde eine Flachzelle verwendet.

Zur Meßtechnik wurde die Modulationsamplitude stets kleiner als die halbe "peak-to-peak"-Linienbreite ausgewählt. Die eingestrahlte Sendeenergie betrug etwa 2 mW. Zur Temperaturvariation wurde vorgekühlter Stickstoff unmittelbar am Probenort auf die gewünschte Temperatur gebracht (Genauigkeit = $\pm$ $3^{o}C$).

Die g-Faktoren wurden , unter Verwendung eines Doppelhohlraumresonators, mit dem g-Faktor des 4-t-Butoxy- 2,6-di-t-butylphenoxyls (g = 2,004627 in Benzol) als Standard ermittelt. Auf eine g-Faktorkorrektur 2. Ordnung und auf eine Korrektur der Felddifferenzen am Ort der beiden Proben wurde verzichtet. Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse:

Kopplungen: = 1%
g-Faktor: = $\pm$ 2×10^{-5}

Die Simulation der ESR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Simulationsprogramme von Prof. Dr. K.Scheffler, Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.

1.3. DURCHFÜHRUNG DER ENDOR-MESSUNGEN

Die Proben für ENDOR-Untersuchungen wurden wie für ESR-Messungen vorbereitet. Ausgewählt wurden nur solche Proben, die folgende Eigenschaften aufweisen:

- gute ESR-Signalintensität, Da ENDOR-Intensität wegen unterschiedlicher Übergangswahrscheinlichkeiten im besten Fall nur etwa 10% der ESR-Intensität beträgt.

- möglichst kleine MW-Leistung zur Sättigung der ESR-Übergänge. Diese Bedingung wurde oft erfüllt durch gründliche Stickstoff spülung zur Entfernung des gelösten Sauerstoffs in der Probe.

Die Modulation der ENDOR-Frequenz erfolgt mit einer Amplitude von 50-100 kHz. Die ENDOR-"sweep"-Leistung und die Meßtemperatur wurde optimiert um gute ENDOR-Spektren zu erhalten. Während Protonenkerne bessere ENDOR-Signale bei tiefen Temperaturen zeigen, ist eine Meßtemperatur von 0-20° C für Thalliumkerne geeigneter. Durch Variation des zu sättigenden ESR-Übergangs könnte auch eine Verbesserung der ENDOR-Übergänge erreicht werden.

Für die GENERAL-TRIPLE-Experimente wurde zusätzlich zu den ENDOR-Bedingungen eine möglichst hohe Pump-Leistung mit der Pump-Frequenz einer zu sättigenden ENDOR-Absorption verwendet.

1.4. ESR-NACHWEIS VON WIRKSTOFFEN, NACHWEISGRENZE

Wirkstoffe des Brenzcatechinderivat-Typs, die in Arzneimittelzubereitungen vorliegen, lassen sich mit Hilfe von Diorganothalliumhydroxiden in geeigneten Lösungsmitteln ohne weiteres durch ESR-Spektroskopie nachweisen. Der experimentelle Aufwand ist einfach, ohne einen Vortrennungs-Prozeß zur Isolierung des reinen Wirkstoffs. Zur Probenbereitung wurde ein kleiner Teil der fein pulverisierten Tabletten für die reguläre Radikalerzeugung (Kap. 8.1.2) direkt verwendet. Die so

erhaltenen Spektren zeigen als einziges Radikal das Semichinon des Wirkstoffs und sind mit den Spektren die von reinen Brenzcatechinderivaten gewonnen wurden identisch. Auf diese Weise konnten α-Methyl-L-dopa in Aldometil-Tabletten (MSD-PHARMA); Dobutamin in Dobutrex (LILLY) und Isoprenalin in Aludrin-Tabletten (BOEHRINGER) nachgewiesen werden.

Die Nachweisgrenze von Brenzcatechinderivaten in der ESR-Spektroskopie wurde am Beispiel des Dopamins, N-Acetyl-dopamins und Isoprenalins demonstriert. Diese Wirkstoffe wurden mit Diphenoyxlthalliumhydroxid in Pyridin ESR-spektroskopisch untersucht. Als Nachweisgrenze wurde die kleinste Konzentration (mol/l) der Substanz, die bei den optimalen Geräteparameter die charakteristische HFS des betroffenen Radikals zeigt, definiert. Wobei das Spektrum mit 5G/min aufgenommen wird. Für die drei obengenannten Verbindungen wurden ESR-Nachweisgrenzen von 10^{-5} - 10^{-6} mol/l ermittelt, wobei anzumerken ist, daß die vermessene Radikalkonzentration viel kleiner ist als die Substanzkonzentration. Im allgemeinen genügt eine Substanzkonzentration von 10^{-3} - 10^{-4} mol/l um gut auswertbare Spektren zu erhalten.

2. DARSTELLUNG DER VERBINDUNGEN

Die handelsüblichen Verbindungen wurden käuflich erworben. Die Substanzen sind ohne weitere Reinigung für die Untersuchungen verwendet worden.
Zur Verfügung gestellt wurden:

- N-Acetyl-dopamin
  von Prof. Dr. M.G.Peter, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn

- 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon
  von der Firma Ciba-Geigy (SC-Basel)

- 9,10-Phenanthrenchinon-Derivate
  von Prof.Dr. A.Mannschreck und Mitarbeitern
  (D.Andert, E.Hartmann, H.Buchner), Institut für organische Chemie, Universität Regensburg.

- 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-propionsäure;
  Rosmarinsäure;
  Dobutamin;
  Theodrenalin
  von Prof. Dr. H.J.Roth, Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen

Die für die ESR-Untersuchungen verwendeten Lösungsmittel waren - soweit erhältlich - Uvasole der Firma Merck.
Alle Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch nach Standardvorschriften destilliert und getrocknet.

2.1. DIPHENYLSELENOXID

Wurde nach Literaturvorschrift (77) synthetisiert.

2.2. ADRENOCHROM

Wurde durch zyklische Ringschlußreaktion aus Adrenalin unter Verwendung des Oxidationsmittels Diphenylselenoxid nach Literaturvorschrift (78) dargestellt.

2.3. DIORGANOTHALLIUMHYDROXIDE

Ausgangsverbindung für die Darstellungen der Diorganothallium-Verbindungen ist Thallium(III)-trifluoracetat (TTFA). Durch die Thallierung von Benzol, p-Xylol und Mesitylen mit TTFA entstehen die entsprechenden Arylthallium-bis-trifluoracetate (79). Die Diarylthalliumtrifluoracetate wurden durch eine Disproportionierung der Monoarylverbindungen mittels Trialkylphosphit dargestellt (80). Die Umwandlung der Diarylthalliumtrifluoracetate in die Hydroxide erfolgte in methanolischer Kalilauge (1n-Lösung). Aus einer Reaktion der Grignard-Verbindung Ethylmagnesiumbromid mit TTFA in Analogie zur Literaturvorschrift (81) wurde Diethylthalliumbromid erhalten. Dimethylthalliumjodid sowie Diäthylthalliumbromid lassen sich durch Anionenaustauscher in die entsprechenden Dialkylthalliumhydroxide umwandeln. Für diesen Zweck wurde eine mit stark basischem Anionenaustauscher III (Merck) gefüllte Säule eingesetzt. Zum Eluieren erwies sich ein ammoniakalisch, alkoholisches Gemisch (1:1) als geeignet.

2.4. DARSTELLUNG DER DIMETHYLAMINO- UND DIETHYLAMINO-SEMICHINONE

1 mmol des Brenzcatechins, oder des entsprechenden Chinons, wurden in 10-20 ml Ethanol gelöst und 20 mmol des Dialkylamins hinzugegeben. Die Reaktion wurde mittels ESR-Spektroskopie kontrolliert. Die maximale Radikalkonzentration wurde nach einer Reaktionszeit von ca. 2 Stunden erreicht. Zur ESR-Untersuchung wurde die Lösung gegebenenfalls mit Ethanol verdünnt um eine optimale Auflösung zu erreichen. Eine längere Reaktionszeit führt zu Dialkylaminochinonen, die wiederum durch Reduktion mit KOH/D-Glukose in die Semichinone überführt werden können. Eine Änderung der Dialkylamin-Konzentration könnte leicht veränderte Kopplungsparameter des Semichinons hervorrufen.

C. LITERATURVERZEICHNIS

1) K.B. Ulmschneider, H.B. Stegmann (1979)
Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaft und Technik, Bd. II/9d1,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

2) D.R. Eaton, Inorg. Chem. 3, 1268 (1964)

3) C.C. Felix, R.C. Sealy, J. Am. Chem. Soc. 103, 2831 (1981)

4) C.C. Felix, R.C. Sealy, J. Am. Chem. Soc. 104, 1555 (1982)

5) C.C. Felix, R.C. Sealy, Photochem. Photobiol. 34, 423 (1981)

6) H.B. Stegmann, R. Schrade, H. Saur, P. Schuler, K. Scheffler,
J. Organomet. Chem. 214, 197 (1981)

7) H.B. Stegmann, K.B. Ulmschneider, K. Scheffler,
J. Organomet. Chem. 101, 145 (1975)

8) H.B. Stegmann, K. Scheffler, P. Schuler,
Angew. Chem. 90, 392 (1978)

9) H.B. Stegmann, K. Stolze, K. Scheffler,
Z. Naturforsch. 38b, 243 (1983)

10) H.B. Stegmann, H.U. Bergler, K. Scheffler,
Angew. Chem. 93, 398 (1981)

11) K.B. Ulmschneider, H.B. Stegmann, K. Scheffler, G. Viertel,
Z. Naturforsch. 33b, 237 (1978)

12) M. Szwarc in Ions and Ion pairs in organic reactions,
Wiley-Interscience, New York-London-Sydney-Toronto, Vol.1
1972 und Vol. 2 (1974)

13) C. Reichardt in Solvents Effects in Organic Chemistry,
Weinheim-Deerfield Beach/Florida-Basel (1979)

14) K.B. Ulmschneider, Dissertation Universität Tübingen 1977

15) H.M. McConnell, J. Chem. Phys. 24, 632 (1956)

16) H.C. Heller, H.M. McConnell,
J. Chem. Phys. 32, 1535 (1960)

17) K. Möbius, Z. Naturforsch. 20a, 1093 (1965) und
Z. Naturforsch. 20a, 1102 (1965)

18) H.B. Stegmann, K. Scheffler, U. Weber, P. Schuler,
J. Magn. Reson. 54, 521 (1983)

19) K. Scheffler, H.B. Stegmann: Elektronenspinresonanz ,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)

20) F. Gerson: Hochauflösende ESR-Spektroskopie,
Verlag Chemie, Weinheim (1967)

21) M. Dorio, J.K. Freed: Multiple Electron Resonance
Spectroscopie, Plenum Press, New York-London (1979)

22) K. Möbius, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 78, 1116 (1974)

23) H. Kurreck, B. Kirste, W. Lubitz,
Angew. Chem. 96, 171 (1984)

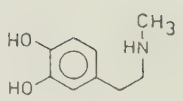
24) H.B. Stegmann, H. Dao-Ba, K. Stolze, K. Scheffler,
Fresenius Z. Anal. Chem. 322, 430 (1985)

25) K. Scheffler, K. Hieke, P. Schuler, H.B. Stegmann,
Z. Naturforsch. 31a, 1620 (1976)

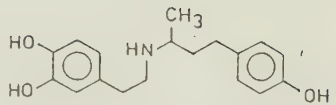
26) K. Scheffler, F. Diegel, R. Krieg, H.B. Stegmann,
Z. Naturforsch. 35a, 1231 (1980)

27) K. Stolze, Dissertation Universität Tübingen 1985.
28) H.B. Stegmann, K.B. Ulmschneider, P. Schuler, T. Jülich, K. Scheffler, Z. Naturforsch. 39b, 1416 (1984)
29) V. Fischer, Dissertation Universität Tübingen 1981.
30) V. Fischer, W. Bühler, K. Scheffler, Z. Naturforsch. 38a, 570 (1983)
31) M.G. Peter, H.B. Stegmann, H. Dao-Ba, K. Scheffler, Z. Naturforsch. 40c, 535 (1985)
32) D.M. Holton, D. Murphy, J. Chem. Soc. Faraday Trans 1, 78, 1223 (1982)
33) T.M. Bustard, R.S. Egan, Tetrahedron 25, 4457 (1971)
34) R.C. Sealy, W. Puzyna, B. Kalayanaraman, C.C. Felix, Biochem. Biophys. Acta 800, 269 (1984)
35) M. Yoshioka, Y. Kirino, Z. Tamura, T. Kwan, Chem. Pharm. Bull. 25, 75 (1977)
36) B. Kalyanaraman, R.C. Sealy, Biochem. Biophys. Res. Commun. 106, 1119 (1982)
37) D. Plancherel, A.v. Zelevsky, Helv. Chim. Acta 65, 1929 (1982)
38) R.C. Sealy, L. Harman, P.R. West, R.P. Mason, J. Am. Chem. Soc. 107, 3401 (1985)
39) H.B. Stegmann, K. Stolze, H.U. Bergler, K. Scheffler, Tetrahedron Lett. 22, 4057 (1981)
40) B. Kalyanaraman, C.C. Felix, R.C. Sealy, J. Biol. Chem. 259, 354 (1984)
41) B. Kalyanaraman, C.C. Felix, R.C. Sealy, Environment. Health Perspect. 64, 185 (1985)
42) P. Ashworth, J. Org. Chem. 41, 2920 (1976)
43) J.A. Pedersen, B. Ollgaard, Biochem. Syst. Ecol. 10, 3 (1982)
44) K. Tajima, M. Sakamoto, K. Okada, M. Mukai, K. Ishizu, H. Sakurai, H. Mori, Biochem. Biophys. Res. Commun. 115, 1002 (1983)
45) E.P. Ivakhnenko, A.I. Prokof'ev, O.Yu. Okhlobystin, Zh. Org. Khim. 14, 1339 (1978)
46) H. Dao-Ba, Diplomarbeit Universität Tübingen 1983.
47) M. Brustolon, L. Pasimeni, C. Corvaja, J. Chem. Soc. Faraday Trans II, 193 (1975)
48) H.W. Wanzlich et al., Synthese mit nascierenden Chinonen in W. Foerst, Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Bd IV,S.126-139, Verl.Chemie, Weinheim 1966.
49) C. Grundmann in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. VII/3b, S. 113 ff, Thieme Verlag, Stuttgart 1979
50) J.D.R. Clay, D. Murphy, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1781 (1984)
51) B.S. Prabhananda, B. Kalyanaraman, R.C. Sealy, Biochim. Biophys. Acta 840, 21 (1985)
52) J.D.R. Clay, D. Murphy, J. Chem. Soc. Faraday Trans II, 77, 1589 (1981)
53) E. Perez-Reyes,R.P. Mason, Mol.Pharmacol.18,594(1980).
54) H.B. Stegmann, H. Dao-Ba, K. Scheffler, Z. Naturforsch. 40c, 531 (1985)

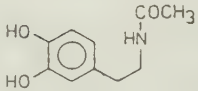
55) J. Harley-Mason, J. Chem. Soc. 1976 (1950)
56) R.A. Heacock, C. Nerenberg, A.N. Payza, Can. J. Chem. 36, 853 (1958)
57) D.C. Borg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 53, 633 (1965)
58) W.T. Dixon, P.M. Hoyle, D. Murphy, J. Chem. Soc. Faraday Trans II, 2027 (1978)
59) A.T. Bullock, C.B. Howard, Trans. Faraday Soc. 66, 1861 (1970)
60) H.J. Kallmeyer, K. Seyfang, Arch. Pharm. 317, 329 (1984)
61) A. Mannschreck et al., Privatmitteilung.
62) J. Druey, Angew. Chem. 72, 677 (1960)
63) A.G. Evans, J.C. Evans, E.H. Godden, J. Chem. Soc. 8, 149 (1970)
64) H.W. Wanzlich, U. Jahnke, Chem. Ber. 101, 3744 (1968)
65) F.R. Hewgill,T.J. Stone,W.A. Waters,J.Chem.Soc.408(1964)
66) K. Stolze, Diplomarbeit Universität Tübingen 1981.
67) J. Druey, P. Schmidt, Helv. Chim. Acta 33, 1080 (1950)
68) A.G. Evans, J.C. Evans, P.J. Emes, S.I. Haider, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1121 (1974)
69) J. Spanget-Larsen, Int.J.Quantum Chem. 18,365(1980)
70) J. Spanget-Larsen, Theoret. Chim. Acta 47,315(1978)
71) Y. Kotake, K. Kuwata, an. J. Chem. 60, 1610 (1982)
72) K.A.M. Creber, T.I. Ho, M.C. Depew, D. Weir, J.K.S. Wan, Can. J. Chem. 60, 1504 (1982)
73) V. Schurig, Kontakte (Darmstadt) 1985 (2) 22; W. Offermann, A. Mannschreck, Org. Magn. Reson. 22, 355 (1984); P.L. Riraldi,Progress in NMR Spectroscopy 15, 291 (1982)
74) H.B. Stegmann, H. Wendel, H. Dao-Ba, P. Schuler, K. Scheffler, Angew. Chem. 98, 988 (1986)
75) A.H. Beckett, Angew. Chem. 72, 686 (1960)
76) W.H. Pirkle, D.J. Hoover, Top. Stereochem. 13,263(1982)
77) F. Kraft, W. Vorster, Ber. 26, 2813 (1983)
78) K. Balenovic, W. Bregant, I. Perina, Synthesis,172(1973)
79) A. McKillop,J.D. Hunt,M.J. Zelesko,J.S. Fowler,E.C. Taylor, G. McGillivray,F. Kienzle, J.Am.Chem.Soc. 93,4841(1971)
80) A. McKillop, J.D. Hunt, E.C. Taylor, J. Organomet. Chem. 24, 77 (1970)
81) E.C. Taylor, H.W. Altland, A. McKillop, J. Org. Chem. 40, 2351 (1975)
82) V. Gutmann in The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions, Plenum Press, New York 1978.
83) G.G. Aleksandrow, V.G. Andrianow, G.G. Lazarev, Ya.S. Lebedev, A.I. Prokofiev, Yu.T. Struchkov, Sov. J. Chem. Phys. Vol.3(7),1495-1501(1985)
84) W.J. Moore, D.O. Hummel in Physikalische Chemie, 4. Auf. S. 719, Walter de Cruyter, Berlin-New York 1973.



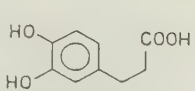
1



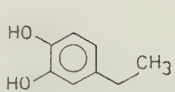
3



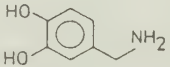
2



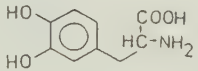
4



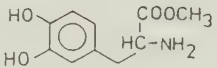
5



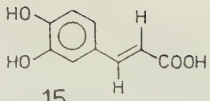
6



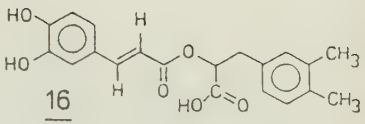
7



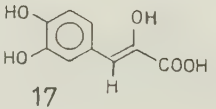
8



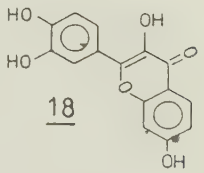
15



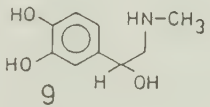
16



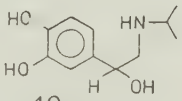
17



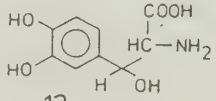
18



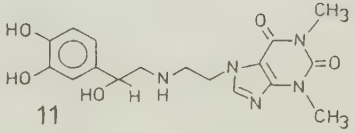
9



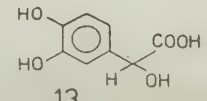
10



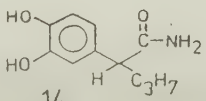
12



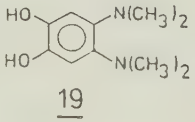
11



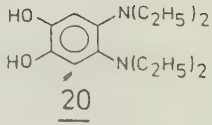
13



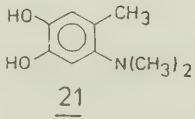
14



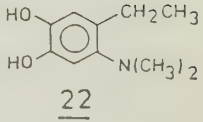
19



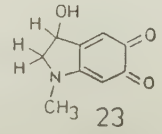
20



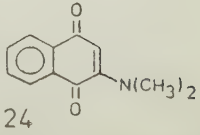
21



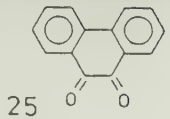
22



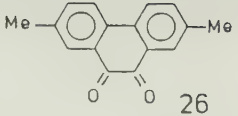
23



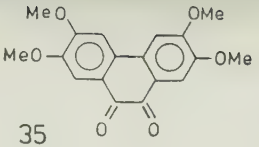
24



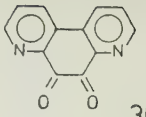
25



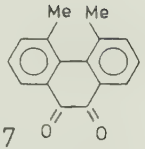
26



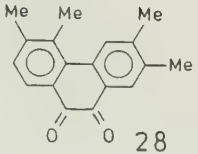
35



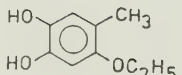
36



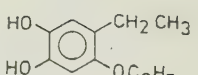
27



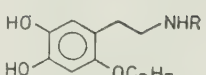
28



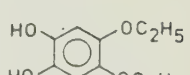
37



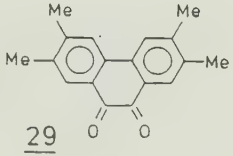
38



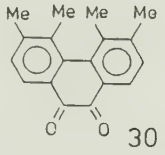
39



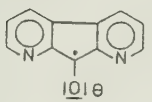
40



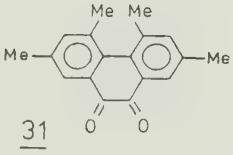
29



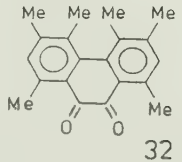
30



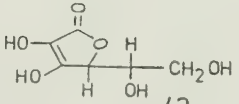
41



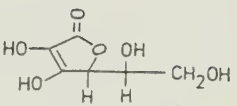
31



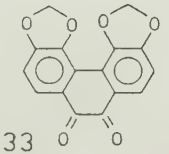
32



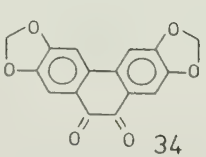
42



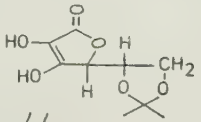
43



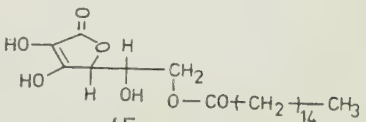
33



34



44



45

Die vorliegenden Ergebnisse wurden teilweise veröffentlicht :

-ESR and ENDOR Investigations of Adrenochrome Semiquinone and Related Amino-1,2-Benzosemiquinone Radicals

Z. Naturforsch. 40c (1985) 531-534.

-Detection of Semiquinone Radicals of N-Acetylcatecholamines in Aqueous Solution.

Z. Naturforsch. 40c (1985) 535-538.

-ESR- und ENDOR-Untersuchungen an Catecholaminen und deren Metaboliten als paramagnetische Thallium-Komplexe.

Fresenius Z. Anal. Chem. 322 (1985) 430-436.

-Recognition of Chirality by ENDOR-Spectroscopie.

Angew. Chem. 98 (1986) 988-993 ; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1986) 1007.

Lebenslauf

Hoang Dao-Ba

26.07.1951	geboren in Binhdinh, Vietnam Eltern : Dich Dao , Lehrer. Oanh Dao , geb. Le-Thi

Schulbesuch

1957 - 1962	Grundschule in Quinhon , Vietnam.
1962 - 1969	Cuong-De - Gymnasium in Quinhon , Vietnam. Vietnam. Baccalaureat II vom 22.07.1969
1970	Sprachkurs am Goethe-Institut in Passau.
1971 - 1972	Studienkolleg an der Fachhochschule Konstanz. Fachhochschulreife vom 5.02.1972

Studium

1972 - 1975	Chemie-Studium an der Fachhochschule Reutlingen Abschlußarbeit über das Thema:"Polarographische Bestimmung von Halbstufenpotentialen an metallkomplexbildenden Azofarbstoffen".
ab SS 1976	Chemie-Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
Okt. 1977	Diplom-Vorexamen
Okt. 1982	Diplom-Hauptexamen
Nov. 1982 - Jul. 1983	Diplomarbeit über das Thema:"ESR- und ENDOR-Untersuchungen biologisch hochaktiver Verbindungen (Ascorbinsäure, Adrenalin)."
Aug. 1983 - Nov. 1986	Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof.Dr. H. B. Stegmann am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.
seit Feb.1983	Technischer Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.
seit Jun.1986	Wissenschaftlischer Angestellter am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich u. a. :

E. Bayer - G.Gauglitz - G. Häfelinger - H. Hagenmaier - M. Hanack - V. Hoffmann - G. Jung - S. Kemmler-Sack - U. Kunze - E. Lindner - I.-P. Lorenz - H. Oberhammer - D. Oelkrug - H. Pauschmann - G. Pausewang - A. Rieker - W. Rundel - K. Scheffler - F.F. Seelig - H.B. Stegmann - J. Strähle - H. Suhr - W. Voelter - W. Zeil .